

Célébration du 25^e anniversaire
de la
Société de Pathologie Exotique

Séances des 8 et 9 Février 1933

Séance solennelle
(8 Février 1933)

Cette Séance a eu lieu en présence de MONSIEUR LE PRÉSIDENT DE LA RÉPUBLIQUE, ALBERT LEBRUN, sous la présidence de M. le MINISTRE DES COLONIES, A. SARRAUT. Madame LAVERAN assistait à la séance.

Allocution de M. le Professeur MESNIL,
Ancien Président de la Société.

La Pathologie Exotique que nous célébrons aujourd'hui est une branche relativement récente des Sciences médicales, née de l'intérêt que les nations colonisatrices ont pris à la santé des populations d'outre-mer qu'elles ont en tutelle. En réalité, nous comprenons dans la Pathologie Exotique un grand nombre de notions qui remontent à la plus haute antiquité. Une partie d'entre elles ont été acquises dans nos pays tempérés. N'en est-il pas ainsi pour la lèpre, la peste, le paludisme, qui autrefois ont dévasté l'Europe avant d'être refoulés dans des régions plus chaudes ? Ici, je dois ouvrir

une parenthèse. Quand on considère l'ensemble des maladies qu'on est convenu de faire entrer dans le cadre de la Pathologie Exotique, on est frappé de ce que très peu d'entre elles sont exclusivement, ou mieux essentiellement, exotiques. Une seule maladie humaine importante ne peut se développer que dans les régions intertropicales, et est même limitée à l'Afrique : c'est la Maladie du Sommeil, dont l'existence est liée à celle des mouches tsétsés. Mais si cette maladie est essentiellement tropicale à l'heure actuelle, on peut se demander si elle l'a toujours été. N'a-t-on pas trouvé au Colorado, par 40° de latitude nord, des tsétsés fossiles, ce qui indique la possibilité, aux temps géologiques, de trypanosomiasés, convoyées par ces mouches, s'attaquant aux ancêtres de notre espèce, et qui ont pu faire disparaître toute une faune de grands mammifères. La fièvre jaunée, si elle ne se développe guère qu'entre les tropiques, ne peut être regardée comme essentiellement tropicale. Quant à la peste, au choléra, à la lèpre, au paludisme, toutes les fois que notre civilisation présente quelques fissures, avec retentissement obligé sur l'hygiène, on les voit réapparaître dans des contrées d'où elles avaient à peu près disparu. Nous en avons vu de tristes exemples dans les périodes de troubles qui ont accompagné et suivi la grande guerre. Par exemple le paludisme a causé d'effroyables ravages en Russie et on l'a vu remonter jusqu'au 64° degré de latitude nord. Si nous nous sommes bien défendus du typhus exanthématique sur le front occidental, il n'en a malheureusement pas été de même sur les autres fronts : la Serbie, la Roumanie, la Russie et même certains points de l'Allemagne orientale en ont terriblement souffert. Comme contre-partie, nous pouvons citer la fièvre ondulante, laquelle, née dans le bassin méditerranéen, est en train d'envahir insidieusement nos pays plus tempérés. « Maladie d'avenir » a dit CH. NICOLLE ! Espérons qu'on saura briser cet avenir.

Donc, et je ferme ici ma parenthèse, la notion de Pathologie Exotique est une notion contingente et qui dépend à beaucoup d'égards de notre état de civilisation. Mais cette notion ne s'en impose pas moins fortement à nous comme elle s'est imposée à nos aînés, et, en particulier au XIX^e siècle, à mesure que des médecins instruits pénétraient dans les pays inexplorés d'Asie, d'Afrique, d'Amérique ou d'Océanie, il en revenaient avec des données de plus en plus précises sur les maladies qui y sévissaient. Je ne saurais ici passer sous silence tout ce que nous a appris le Corps des Médecins ou Chirurgiens de la Marine que j'ai pu, quand j'étais tout jeune homme à Cherbourg, connaître et apprécier. Pour l'Algérie et toute notre Afrique mineure, les Médecins militaires ont joué un rôle primordial ; deux noms dominent : MAILLOT d'abord,

LAVERAN ensuite qui devait, par sa grande découverte, être un des annonciateurs des temps nouveaux.

Pour clarifier et coordonner tous les faits recueillis, il fallait en effet un grand souffle scientifique. Ce souffle, il est venu du fondateur de cette maison, le rénovateur de toute la médecine. Dans le dernier quart du xix^e siècle, de grands phares se sont allumés, ils ont éclairé les routes qui devaient conduire à faire de la Pathologie Exotique une véritable science. Quand, en 1880, LAVERAN découvrit les hématozoaires du paludisme, il suivait la voie pastorienne et son mérite n'en est que plus grand d'avoir trouvé des microorganismes différents des bactéries, dont PASTEUR et ses collaborateurs montraient le rôle pathogène. A quelques semaines d'intervalle, le premier trypanosome pathogène était trouvé. D'autres découvertes rentrent mieux dans le cadre pastorien : vibron cholérique de R. KOCH, microbe de la fièvre ondulante de DAVID BRUCE, coccobacille pesteux de YERSIN.

Parallèlement, un autre travail s'est poursuivi, complémentaire du précédent : la recherche des agents de transmission. Ici encore, un grand précurseur, PATRICK MANSON, qui, le premier, établit en Chine le rôle des moustiques dans une affection humaine. C'est en s'appuyant sur cette découverte et aussi sur celle de LAVERAN, que RONALD ROSS put, aux Indes, par des expériences irréprochables sur des moineaux, poser les bases scientifiques de l'épidémiologie du paludisme, que nos collègues italiens transposèrent tout de suite sur le plan humain. Ce sont encore des moustiques qui convoient la fièvre jaune, la dengue. L'acquisition de toutes ces notions — d'autres encore : piroplasmoses, spirochétozes et tiques ; peste et puces ; trypanosomiasés (animales et humaine) et tsétsés ; typhus, fièvre récurrente mondiale et poux — déborde sur le début du xx^e siècle.

On se rend compte quelle éclosion de travaux ont suscités ces découvertes fondamentales, qui entraînaient d'ailleurs des sciences nouvelles : protozoologie expérimentale, surtout avec les trypanosomes pathogènes ; — chimiothérapie, qui avait déjà dans les temps anciens des bases imposantes dont je ne citerai que deux, intéressantes justement les maladies tropicales : l'écorce de quinquina et la racine d'ipécacuanha ; — entomologie médicale, comprenant l'étude approfondie des insectes piqueurs et de leurs mœurs. De ces chefs, de nombreuses pages, chaque année, s'ajoutaient aux périodiques scientifiques et médicaux. Pour ne citer qu'un exemple, je dirai que l'étude des Insectes avait tellement envahi nos *Annales de l'Institut Pasteur* qu'un de nos maîtres, dans une spirituelle boutade, les voyait transformées en « mare à moustiques ».

D'autre part, tous ceux qu'intéressait la Pathologie exotique

éprouvaient de plus en plus le désir de se grouper. Il ne fallait qu'une circonstance pour déterminer la cristallisation qui s'imposait. Cette circonstance, elle se produisit à Berlin en septembre 1907, au Congrès International d'Hygiène et de Démographie, qui tenait ses assises dans cette ville. Il éclata aux yeux des savants dont je viens de parler, que la Pathologie exotique était vraiment traitée en parente pauvre, et la nécessité apparut d'un groupement de tous ceux qui s'y intéressaient. Mais avant de faire quelque chose d'international, il convenait évidemment, comme première étape, d'organiser des groupements nationaux. Les quelques Français qui s'étaient joints à leurs collègues étrangers, sous l'égide de PATRICK MANSON, revinrent avec la mission d'examiner ce qui pouvait être fait dans notre pays à cet égard. Dès notre retour, c'est naturellement à LAVERAN que nous demandâmes de prendre la tête de l'organisation projetée. Il n'hésita pas à en comprendre l'intérêt et, dès le 15 novembre 1907, dans une réunion présidée par le docteur ROUX, la création de notre Société fut votée. Dans une seconde réunion, tenue le 20 décembre, les statuts et règlements de la nouvelle Société étaient adoptés, son siège social fixé à l'Institut Pasteur. La première séance eut lieu le 22 janvier 1908. LAVERAN en fut naturellement le Président. Il groupait autour de lui, avec des représentants qualifiés des Corps de Santé de l'Armée (et en particulier des Troupes coloniales), de la Marine, tous ceux qui, dans la France continentale et dans les centres médicaux, les laboratoires (filiales de l'Institut Pasteur et autres) de la plus grande France, s'inspiraient du programme de la Société. Celle-ci à l'imitation de la Société de Biologie s'institua en Société fermée, ne recrutant que ceux qui avaient déjà fait leurs preuves, excluant ainsi ceux qui auraient voulu se servir d'elle. Elle tint à faire figurer parmi ses premiers membres honoraires des savants étrangers, comme DAVID BRUCE, ROBERT KOCH, PATRICK MANSON, ELIE METCHNIKOFF, RONALD ROSS. Elle ne pouvait commencer sa carrière sous de plus illustres parrainages. Ce qu'elle a fait depuis 25 ans, M. le Président BRUMPT vous le dira dans un instant.

Allocution de M. le Professeur J. RODHAIN,

Président de la Société belge de Médecine tropicale.

La manifestation de ce jour ne pouvait laisser indifférente la *Société belge de Médecine tropicale*. De multiples amitiés communes unissent nos deux Sociétés et parmi les tout premiers membres

correspondants étrangers de la Société de pathologie exotique de Paris nous retrouvons les noms des professeurs L. GEDÉLST et A. BRODEN qui furent les véritables promoteurs de l'association belge. Celle-ci a chargé son secrétaire de transmettre à votre président le message suivant :

« La *Société belge de Médecine tropicale*, voulant s'associer à la manifestation qui commémore le 25^e anniversaire de la Société de pathologie exotique de Paris, lui présente ses félicitations. Elle prie sa glorieuse aînée, d'accepter les vœux qu'elle forme pour que grandisse encore la prospérité, qu'une activité scientifique admirable a su développer et maintenir un quart de siècle. »

A ce message, reflet de sympathie et de haute estime des médecins coloniaux belges, vous me permettez d'ajouter quelques mots personnels, dans lesquels je voudrais dire brièvement ce que la *Société de pathologie exotique* représente au dehors de la France.

Les buts que les fondateurs de votre Société s'étaient assignés vous sont connus, et vous savez aussi que très rapidement sous l'égide du regretté LAVERAN, l'association remplit pleinement son programme. Les éminents successeurs de l'illustre premier Président ont su donner à son œuvre un développement continu et, sous leur haute autorité, l'influence de la Société dans le domaine de la médecine et de l'hygiène tropicales est devenue prépondérante.

Aucune autre association qui s'occupe de pathologie exotique ne réunit autant de collaborateurs scientifiques de valeur et appartenant à des nationalités aussi diverses.

Vos bulletins alimentés par les travaux de cliniciens et de chercheurs de laboratoire de tous pays sont diffusés dans le monde entier et lus avec intérêt.

C'est le grand mérite de ceux qui ont présidé aux destinées de la *Société de pathologie exotique* d'avoir su attirer les travaux des jeunes chercheurs et de les avoir accueillis eux-mêmes aux séances avec une simplicité et une cordialité attachantes.

Membre de cette Société depuis 23 ans, j'ai gardé vivace le souvenir de ces accueils affables, qui exerçaient sur tous ceux qui passaient par Paris une véritable attirance. Je me souviens aussi de l'impatiente curiosité avec laquelle, au cœur de l'Afrique, nous attendions les bulletins, avide d'y lire les communications ouvrant la voie à des recherches nouvelles.

Cette attirance que nous avons subie, l'intérêt que nous a inspiré la lecture des comptes rendus des séances de votre Société, un grand nombre de médecins coloniaux l'ont ressentis; elle répondait vraiment au but que s'étaient imposé ses fondateurs.

Poursuivant inlassablement son programme de diffusion des pro-

grès les plus récents de la pathologie et de l'hygiène des maladies exotiques, provoquant des recherches nouvelles, la Société n'a cessé d'étendre son influence.

A mes yeux elle occupe aujourd'hui le premier rang parmi les Sociétés dont l'objet est l'étude des maladies tropicales, et parmi les autres Sociétés savantes elle s'est acquise une réputation incontestée.

Dans le domaine de la médecine et de l'hygiène coloniales elle a été et restera un des flambeaux de la France !

Allocution de M. le Professeur BRUMPT,

Président de la Société.

Notre ancien Président, le Professeur MESNIL, vient de vous exposer en termes excellents l'histoire de la fondation de notre Société et l'essor rapide qu'elle a pris depuis cette époque; notre collègue belge, RODHAIN, au nom des membres étrangers, vient de vous dire avec quel enthousiasme les nations intéressées à la pathologie tropicale avaient accueilli sa création; je vous dirai dans un instant quelle a été son œuvre scientifique.

Mais avant d'aborder ce sujet, je veux, au nom de tous nos collègues, saluer les hautes personnalités françaises et étrangères dont la présence ici constitue un hommage infiniment précieux rendu à la science médicale exotique et à ses représentants.

Monsieur le Président de la République,

Le constant intérêt que vous avez apporté à l'ensemble des questions coloniales quand, à deux reprises, vous avez occupé le poste de Ministre des Colonies et la grande part que vous avez prise à la création de la si utile Académie des Sciences Coloniales, nous font ressentir tout particulièrement l'honneur de votre présence et nous vous sommes infiniment reconnaissants d'avoir bien voulu accepter de célébrer avec nous le 25^e anniversaire de notre Société.

Monsieur le Ministre des Colonies,

Nous sommes fiers de saluer en vous l'homme qui a consacré la plus grande partie de sa vie politique à défendre et à appliquer la belle et généreuse politique coloniale de la France. Nous nous empressons de vous remercier d'avoir bien voulu accepter la présidence de notre séance jubilaire. Nous sommes heureux aussi de

vous féliciter d'avoir si bien su utiliser le corps médical dans la lutte contre les maladies qui déciment nos frères de couleur, alors que, avec votre sollicitude ardente pour les races indigènes dont vous avez toujours désiré la confiante collaboration, vous dirigez, il y a vingt ans, les destinées de notre belle Indochine.

Monsieur le Professeur Roux,

La Société de Pathologie exotique n'oubliera jamais que c'est grâce à vous qu'elle a eu dès sa création un local digne d'elle. Vous avez compris, dès le début, l'importance du rayonnement intellectuel qu'elle viendrait ajouter à celui de l'Institut dirigé par vous avec autant d'autorité que de bienveillance, et où tous les savants de bonne volonté, français et étrangers, peuvent trouver un foyer d'études fécond et accueillant. Permettez-moi de vous exprimer, au nom de tous, notre profonde reconnaissance.

Notre Société se sent également très honorée de la présence des délégués de l'Académie des Sciences, de l'Académie de Médecine, de l'Académie des Sciences Coloniales, de l'Académie Vétérinaire, de la Faculté de Médecine, de l'Ecole Vétérinaire d'Alfort, de la Société d'Hygiène et de Médecine tropicales, et des directeurs des Services de Santé des Colonies, de la Marine et de l'Armée.

La présence parmi nous de collègues étrangers, anglais, belges, cubains, espagnols, italiens, palestiniens et roumains, qui n'ont pas hésité à franchir nos frontières pour se joindre à nous en ce jour de fête et pour nous apporter les lumières de leur savoir, est pour nous une preuve touchante de leur amitié dont nous les remercions avec beaucoup d'émotion.

Mon rôle aujourd'hui est de vous résumer l'activité de notre Société et, en vous demandant de juger les résultats obtenus, de voir si elle a bien rempli les buts qui lui avaient été assignés par ses fondateurs, par LAVÉRAN en particulier dont le constant souci a été de les réaliser, ce qu'il a toujours fait avec autant d'éclat que de méthode.

Je vous invite donc à jeter un coup d'œil sur nos 25 premières années de travail, matérialisées par les 25 volumes publiés qui s'imposent par la richesse et la diversité de la documentation qu'ils abritent.

J'ai eu le grand plaisir ces jours derniers de les feuilleter les uns après les autres et de revoir tout ce qu'ils renferment d'intéressant. C'est leur contenu dont je vais vous faire un rapide résumé.

C'est par les maladies à protozoaires que je commencerai mon exposé, afin d'honorer ici la mémoire de notre premier Président, le Professeur LAVERAN, qui a bien voulu diriger nos débats de 1908 à 1920 et à qui l'humanité doit la mémorable découverte des hématozoaires du paludisme.

Cette admirable découverte, défendue par LAVERAN avec une conviction ardente et avec sa ténacité habituelle, bouleversait, en 1880, époque à laquelle elle fut publiée, nos connaissances classiques sur l'étiologie des maladies. Ces dernières étaient, en effet, considérées comme toujours dues, depuis les immortelles découvertes de PASTEUR, aux petits germes dont ce savant génial avait montré le rôle immense en pathologie.

Le paludisme a été chaque année l'objet de nombreuses études concernant sa répartition géographique, sa fréquence saisonnière, les diverses espèces de *Plasmodium* qui le déterminent et les moustiques qui le propagent. Des publications ont été également faites sur ses manifestations cliniques, sur son traitement, et surtout sur les meilleures méthodes prophylactiques, chimiques, mécaniques et biologiques à utiliser suivant les pays, leur état de prospérité et le niveau social de leurs habitants. Je signalerai tout particulièrement les beaux résultats obtenus par la mission antipaludique d'Orient au cours de la grande Guerre.

La présence dans notre Société de nos éminents collègues vétérinaires me permet d'affirmer que nous comprenons tous la grande importance des études de pathologie comparée, aussi utiles aux progrès de la médecine humaine que les progrès de celle-ci le sont à la médecine vétérinaire. C'est pourquoi nos bulletins renferment des contributions du plus grand intérêt sur les parasites endoglobulaires des animaux domestiques ou sauvages, sur les piroplasmes et les anaplasmes en particulier.

Ces études de pathologie comparée sont d'ailleurs à l'ordre du jour, elles vont sans cesse en s'élargissant grâce aux découvertes relativement récentes concernant le rôle de certains animaux domestiques et surtout sauvages comme réservoirs de virus des maladies exanthématiques, des spirochètoses, des leishmanioses, des trypanosomoses, de la peste et de la mélioïdose, pour n'en citer que quelques-unes parmi les plus intéressantes.

La dysenterie amibienne, pure ou associée à diverses infections à flagellés intestinaux et parfois aux germes de la dysenterie bacillaire, a fait l'objet de recherches cliniques et thérapeutiques de la part de plusieurs de nos collègues.

Les leishmanioses cutanées et viscérales ont provoqué de nombreuses discussions ayant pour but de bien définir leur symptomatologie; leur diagnostic, leur mode de transmission par les

phlébotomes et l'existence d'animaux réservoirs de virus dans la nature.

La grande importance sociale et économique de la maladie du sommeil devait retenir notre attention. C'est pourquoi tout ce qui concerne cette redoutable endémie a été étudié de près par de nombreux spécialistes tant en Afrique que dans les laboratoires de la métropole. De nombreux et fertiles échanges de vue ont eu lieu, en particulier sur les meilleures méthodes prophylactiques à utiliser, sur les traitements les plus efficaces et surtout les plus faciles à employer dans les pays immenses, à population clairsemée, où sévit la maladie du sommeil et où les médecins de secteur accomplissent un véritable apostolat.

Les trypanosomoses animales ont été l'objet de nombreux travaux. Ce sont elles, en effet, associées ou non aux piropasomoses, qui arrêtent l'essor de l'élevage dans des régions tropicales étendues et réduisent les populations autochtones à une alimentation végétarienne trop souvent insuffisante. C'est pourquoi, médecins et vétérinaires coloniaux ont rivalisé de zèle pour arriver à entraver leur extension et à guérir les animaux malades.

Divers auteurs ont admis, surtout sur des données morphologiques, que les agents déterminant ces trypanosomoses animales sont parfois identiques à ceux qui provoquent les deux formes de maladie du sommeil chez l'homme. Il est vrai que ce rôle de réservoir de virus des animaux domestiques et sauvages est encore loin d'être démontré. L'exemple des trypanosomes polymorphes des antilopes « *Sitatunga* » des îles Damba, non pathogènes pour l'homme, permet de penser qu'il s'agit d'une espèce autre que le *Trypanosoma gambiense*. Il nous semble difficile d'admettre, en effet, comme cela a été dit, qu'il s'agit de cette dernière espèce qui, en quelques années de passage exclusif d'antilope à glossine, en l'absence de l'homme, évacué des îles contaminées, aurait perdu tout son pouvoir infectieux pour ce dernier. Ce que l'on sait des modifications de la virulence des trypanosomes ne permet pas d'adopter ce dernier point de vue en l'absence de démonstrations expérimentales suffisamment nombreuses.

Les maladies dues aux helminthes ont un rôle de premier plan dans les régions tropicales où l'hygiène est rudimentaire et où les indigènes marchent sans chaussures. C'est pourquoi nous avons accueilli avec plaisir, pour nos bulletins, de très importantes statistiques concernant la fréquence des vers intestinaux suivant les régions et suivant l'âge des sujets. Une mention toute spéciale doit être faite de l'ankylostomose et des bilharzioses dont le mode d'évolution et le traitement actuellement bien connus rendent la prophylaxie théoriquement facile.

Divers collègues ont insisté sur la fréquence et la symptomatologie des filarioses dans certains pays. Des discussions à ce sujet ont projeté une certaine lumière sur l'étiologie encore mal établie de l'éléphantiasis des Arabes ainsi que sur les rapports entre la présence de tumeurs à onchocercques d'Afrique et diverses lésions cutanées et parfois oculaires coïncidant avec elles.

Les ectoparasites vecteurs de maladies ont été souvent évoqués dans nos bulletins et leur grande importance en pathologie exotique explique pourquoi la biologie de ces êtres a été étudiée en détail afin d'en utiliser les données dans un but prophylactique.

L'ordre zoologique nous fera citer d'abord un petit acarien du groupe des rougets donnant à l'homme, en Extrême-Orient, une maladie exanthématique redoutable à mortalité élevée : la fièvre fluviale du Japon, d'autant plus intéressante à étudier que son étiologie semble connue depuis les temps les plus reculés. On trouve signalée, en effet, dans la littérature japonaise ancienne, la maladie « tsutsugamushi », décrite comme une affection ressemblant au typhus et devant son nom à l'acarien « akamushi » très abondant sur les rives des fleuves et dans les régions humides où la maladie se contracte. En Chine, dès le VI^e siècle, les acariens « shashitsu », identiques aux « akamushi » japonais, ont été également accusés de donner une infection que des collaborateurs de notre Société ont retrouvée récemment en Indochine et qui existe aussi en Malaisie.

De nombreux travaux concernant le rôle pathogène des ixodidés pour l'homme et les animaux ont été présentés à nos séances depuis la fondation de la Société ; ils ont précisé nos connaissances, sur l'étiologie des piroplasmoses et des fièvres récurrentes humaines et animales, ainsi que sur l'existence des réservoirs de virus pour ces dernières.

A l'occasion du rôle des poux, établi par nos collègues des Instituts Pasteur nord-africains d'Alger et de Tunis en ce qui concerne la transmission de la fièvre récurrente cosmopolite et le typhus exanthématique, le diagnostic et l'étiologie des diverses maladies exanthématiques : typhus de l'Ancien Monde, typhus murin, typhus des Montagnes Rocheuses, fièvre boutonneuse, fièvre fluviale du Japon, etc., ont été discutés.

Je ne ferai que mentionner les nombreuses contributions des membres de notre Société concernant le rôle des puces dans la peste et dans le typhus murin, celui des glossines dans la transmission des divers trypanosomes de l'homme et des animaux, celui des moustiques dans le paludisme, la fièvre jaune, la dengue et la filariose de BANCROFT, enfin celles concernant la transmission des *Leishmania* par les phlébotomes dont de nombreuses espèces

ont été décrites dans toutes les régions où le kala-azar et les leishmanioses cutanées ont été signalés.

Dans la crainte de continuer une énumération qui, malgré sa nécessité pour établir la grande activité de notre Société, finirait par être fastidieuse, je signalerai simplement que toutes les maladies à microbes connus ou inconnus ont fait l'objet d'études souvent fort complètes, en particulier, le choléra, la peste, la variole, la fièvre ondulante, la rage, la lèpre, le piau et le goundou, la syphilis tropicale, les ulcères phagédéniques, le trachome, les spirochétoses ictériques, diverses mycoses telles que les teignes et les mycétomes. A cette longue liste de travaux, nous devons encore en ajouter divers autres sur le béribéri, dont l'étiologie n'est pas encore définitivement établie, sur les envenimations par morsure de serpent, les intoxications par l'alcool, l'opium et diverses plantes et animaux vénéneux, les propriétés vaccinales de certains venins de batraciens, etc.

*
* *

Je viens de vous indiquer la grande activité scientifique de la Société de Pathologie exotique, je dois cependant ajouter que toutes les publications qui en soulignent l'importance, malgré les profitables discussions ou réponses qu'elles ont provoquées, ne constituent que des travaux isolés et personnels qui devaient, pour devenir efficaces, être transportés sur le terrain pratique de l'hygiène générale. C'est pourquoi, dès la création de la Société, il a été décidé de créer des Commissions pour l'étude des principales endémies et des fléaux sociaux comme l'alcoolisme et de transmettre leurs vœux aux pouvoirs publics. Ces Commissions ne sont pas restées inactives et si certains des vœux qu'elles ont proposés, difficiles à réaliser par suite de diverses conditions sociales, politiques ou économiques, n'ont pas trouvé auprès des administrations intéressées l'accueil que nous leur souhaitons, d'autres ont été exécutés et ont déjà porté leurs fruits.

Excusez-moi, mes chers collègues, de vous avoir donné ce résumé nécessairement incomplet dans lequel je n'ai cité aucun de ceux qui par leur labeur ont si grandement contribué aux progrès de nos connaissances ; ils étaient trop nombreux et j'aurais craint de commettre des oublis involontaires.

J'ai l'espoir, cependant, que malgré ses lacunes, l'exposé que je viens de faire vous laissera l'impression que, depuis sa fondation, notre Société a poursuivi sans relâche, à travers ses enquêtes, ses

commissions et ses vœux une marche ascendante manifestée par la richesse et la variété de sa production.

*
**

Et pour terminer, permettez-moi de vous dire qu'il y a 25 ans, en ouvrant la première séance de notre Société, le Professeur LAVERAN déposait les statuts dont le premier article résumait admirablement tout le programme d'action à suivre.

Ce premier article proposait :

L'étude des maladies exotiques de l'homme et des animaux.

L'étude de l'hygiène coloniale, de l'hygiène navale et des mesures sanitaires destinées à empêcher l'extension des épidémies et des épizooties d'origine exotique.

De convier les médecins, pharmaciens, vétérinaires et naturalistes des colonies et de l'étranger à apporter des travaux originaux et à envoyer des collections.

De faire appel à la collaboration des autres Sociétés de médecine tropicale étrangères afin d'élaborer des mesures d'hygiène et de prophylaxie d'un intérêt général.

Ce qui vous a été dit aujourd'hui au sujet de l'activité de la Société vous a démontré que le rôle qu'elle désirait jouer et que les buts qu'elle voulait atteindre ont été parfaitement remplis, en effet.

L'étude scientifique des maladies a été poussée aussi loin que possible. Des mesures sanitaires efficaces proposées par vos Commissions ont été acceptées, sollicitées même et souvent appliquées par les Pouvoirs publics.

Tous les scientifiques coloniaux, unis par un même amour de la recherche, ont été attirés, encouragés et vous ont envoyé de nombreuses et intéressantes publications.

Enfin, l'entente avec des sociétés étrangères a permis de lutter plus efficacement contre diverses maladies existant dans des pays limitrophes en établissant, dans certains cas, des passeports sanitaires.

Les résultats acquis ont donc justifié les légitimes espérances des fondateurs de la Société de Pathologie exotique, ils sont assez nombreux pour que nous ayons le droit d'en être fiers et pénétrés du désir de continuer.

En effet, aucun des problèmes d'hygiène qui se sont posés devant elle n'a été écarté ou négligé et les solutions les plus simples ont toujours été proposées. D'un autre côté, par la création

de ses filiales au Sénégal et à Madagascar, par la parution régulière de ses bulletins et mémoires, notre groupement restera le conseiller constant, le collaborateur indispensable des Pouvoirs publics responsables de la mise en valeur des régions tropicales. Nous savons, en effet, que, dans ces dernières, la richesse du sol et du sous-sol en produits précieux est malheureusement contrebalancée par l'abondance et la multiplicité des germes et des insectes ennemis de l'homme.

Pour continuer notre marche victorieuse dans la lutte contre la maladie, pour maintenir et élargir les résultats déjà obtenus, il faut lutter sans répit contre les germes nocifs, alliés et protecteurs de la barbarie, qui, sans un contrôle permanent, auraient vite fait d'envahir les clairières salubres que les médecins ont si péniblement et si courageusement établies au sein de la nature hostile. Mais une semblable persévérance aura sa récompense et chacun de nos collègues, quelle que soit sa spécialité, pourra s'enorgueillir d'avoir contribué à bien servir la grandeur de son pays et de ceux qui sont unis par le même culte de la recherche scientifique et de ses applications à l'amélioration matérielle et morale des peuples humains.

Allocution de M. ALBERT SARRAUT.

Ministre des Colonies.

Monsieur le Président de la République,
Messieurs,

Parmi les nobles et justes hommages qui s'inclinent, en ce jour anniversaire, devant la grande œuvre scientifique et humaine de la Société de Pathologie Exotique, aucun, sans doute, ne peut enfermer plus de respect, d'admiration et de gratitude que celui que je viens lui porter au nom de la puissante fédération de territoires et de races qui compose, à la surface de la planète, la force et l'unité de la France d'outre-mer. Dans ce vaste empire colonial où, de bonne heure, la générosité du génie français a subordonné les calculs d'un dessein utilitaire et mercantile aux entreprises plus hautes d'un altruisme civilisateur, le salut et le soin de l'être humain sont devenus la règle première de son effort et le devoir prédominant par où se justifient le mieux les droits éminents de sa tutelle. Il ne lui a pas suffi d'apporter les sécurités de l'ordre et de la paix à des races séculairement opprimées par les misères de la servitude et la terreur des conflits sanglants. Dans les con-

trées tropicales ou équatoriales qui forment la partie majeure du patrimoine de la colonisation française, l'homme n'était pas seul à faire la guerre à l'homme. La nature ne lui était pas un ennemi moins implacable. Elle l'était hier, elle le reste encore aujourd'hui. Et nulle part ailleurs, sans doute, cette nature splendide et traitresse des terres ardentes, où le soleil impose son écrasante loi, n'a ouvert à l'intelligence humaine, en lutte contre les puissances obscures du mal, le terrain d'un plus rude et plus émouvant duel. La beauté indicible du décor couvre des scintillements d'un voile perfide le rampement innombrable des venins et des germes maléfiques qui s'acharnent à l'assaut de la santé et de la vie. La forêt lourde d'angoisse et de ténèbres, la jungle étincelante de calices épanouis, les grands lacs éblouis de lotus, les monts aux cimes desquels se déchire l'écharpe irisée des nuages, les savanes et les déserts où se déploie la féerie des mirages, sont le refuge terrifiant d'où se rue intarissablement l'immense agression des ennemis invisibles ou visibles, brutaux ou sournois, violents ou subtils, qui assaillent, harcèlent, accablent, abattent l'être humain. Peste, dysenterie, choléra, maladie du sommeil, variole, bérubéri, lèpre, paludisme, fièvres récurrentes, l'armée du mal, la guérilla impitoyable, guette le vivant à chaque pas, à chaque heure, au détour de chaque chemin. L'Européen, le civilisé, paie à cette nature dévoratrice son large tribut de vies humaines. Et l'autochtone, l'indigène, décimé par d'effroyables épidémies, semble ne pouvoir conserver sa race sur ces sols redoutables que grâce à l'abondance de sa prolifération.

Mais dans cette géhenne où l'homme résigné se sait d'avance voué au trépas, le savant soudain a surgi. Le médecin relève le défi terrible de la nature. L'assistance médicale apparaît sous le signe de la bonté et de la fraternité humaines. Partout où les fléaux millénaires décimaient les multitudes désarmées par l'ignorance, le fanatisme et la superstition, la science bienfaitrice vient étendre son bouclier sur les victimes désignées par le geste de la mort au cortège d'exécuteurs dont s'accompagne la sombre déesse. Et l'héroïque duel s'est engagé entre celle qui, sous son manteau de deuil et d'épouvante, recèle toutes les forces de ravages et de destruction et celle qui, dans les plis blancs de son vêtement de lumière, apporte les généreux secours de la santé et de la vie. Dans ce combat sans merci où chaque jour la bienfaitrice gagne du terrain sur l'adversaire en retraite, l'apostolat admirable de nos médecins civils et militaires s'élance chaque jour plus nombreux vers les misères et les déchéances physiques, et chaque jour plus nombreuses aussi des mains blanches qui ne tremblent pas promènent leur geste apaisant à travers l'horreur douloureuse des plaies.

Elles ne tremblent pas. Elles n'hésitent pas. C'est qu'une haute discipline les soutient, les éclaire et les guide, qui n'est pas seulement celle de la conscience et du dévouement, mais aussi celle de l'expérience, du savoir lucide, de la connaissance précise et féconde issue du labeur commun, de la recherche collective et confrontée des hommes de bien, des savants, des apôtres rassemblés dans des centres d'études comme celui de la Société de pathologie exotique. Unir tous les efforts, grouper toutes les lumières, associer les découvertes des chercheurs coloniaux de tous les pays pour en faire don, dans une vaste et fraternelle offrande, à la souffrance humaine qui partout, en ces terres coloniales, appelle au secours, telle est la noblesse et la beauté de l'entreprise dont nous célébrons aujourd'hui le 25^e anniversaire. Et pour moi qui, naguère, dans ces régions de l'Extrême-Orient que j'ai l'orgueil d'avoir gouvernées sous le contrôle clairvoyant, viril et humain du Grand Ministre des Colonies ALBERT LEBRUN, me suis honoré d'avoir voué le meilleur de ma foi et de mon labeur au développement de l'assistance médicale, il n'est rien qui me soit plus doux et qui m'émeuve davantage que de pouvoir saluer ici, dans cet illustre Institut Pasteur auquel nos colonies doivent tant de bienfaits, la magnifique pléiade des praticiens, des hommes de laboratoire, des hygiénistes, de tous les bons ouvriers de la grande œuvre scientifique où tous poursuivent, ensemble, le même rêve d'assurer un peu plus de bonheur à une humanité plus robuste, plus vigoureuse, plus saine et chaque jour mieux protégée. Aucun d'eux ne sera jaloux, j'en suis sûr, si dans l'impuissance où je suis de payer à chacun le tribut de gratitude qui lui est dû, j'incline un hommage particulièrement reconnaissant devant les mérites exemplaires et universellement reconnus de M. le Professeur RODHAIN, dont le nom resplendit comme un étendard à la tête de la grande croisade contre la maladie du sommeil. Qu'il me soit permis, à côté du sien, d'honorer l'inlassable effort de M. le Président BRUMPT qui sait, depuis longtemps, ma haute estime pour son œuvre et son apostolat. Et pour vous tous, Messieurs, qui nous apparaissez comme les meilleurs auxiliaires des souverainetés politiques gouvernant au nom de la civilisation, laissez-moi, au nom de tous ceux qui souffrent, au nom de tous ceux qui pleurent, au nom de tous ceux qui, par vous, connaîtront l'espérance des lendemains meilleurs, vous saluer de ce seul mot : Merci !

*
**

1° Projection de documents photographiques sur les Endémies parasitaires Américaines, par M. le Professeur E. BRUMPT.

2° Projection de documents photographiques sur les mouches Tsétsés et les maladies à Trypanosomes en A. E. F. (influence exercée sur les conditions de la vie humaine par la présence des Tsétsés), par M. le Professeur E. ROUGAUD.

3° Présentation d'un film cinématographique sur le Traitement de l'ulcère phagédénique des pays chauds, par MM. NORMET et HASLÉ, du Laboratoire de Bactériologie de Hué.

Séance de Travail du 8 février

Étiologie et Traitement des infections intestinales des pays chauds.

Sur la pathogénie et sur le traitement
des infections dites intestinales,
(Rapport introductif)

Par le Prof. G. SANARELLI,
Directeur de l'Institut d'Hygiène, de l'Université de Rome.

SOMMAIRE.

1. *Croyances traditionnelles sur l'entérogenèse des infections dites intestinales.*
2. *La fièvre typhoïde était considérée, autrefois, comme une infection typique de l'intestin.*
3. *Les expériences de laboratoire ont démontré que la fièvre typhoïde n'est pas une infection de l'intestin, mais une infection générale avec des localisations intestinales.*
4. *Le processus pathogénique des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes.*
5. *Anciennes croyances sur le processus pathogénique du choléra indien.*
6. *L'entérotropisme des vibrions cholériques.*
7. *La soi-disant péritonite cholérique expérimentale chez les cobayes, n'est qu'une entérite vibrionienne.*
8. *Comment se produit l'infection cholérique chez l'homme.*
9. *Le mécanisme pathogénique de l'algidité cholérique. L'épialaxie cholérique; phénomène allergique.*
10. *Pathogénie des appendicites et de l'ictus appendiculaire.*
11. *Toutes les maladies microbiennes dites intestinales, y compris le charbon dit interne ou alimentaire, relèvent du même mécanisme pathogénique.*
12. *Auto-défense de l'appareil digestif contre les microbes pathogènes.*
13. *Traitement hydrothermal des entéropathies microbiennes.*
14. *Sérothérapie et vaccinothérapie.*

1. — Croyances traditionnelles sur l'entérogenèse
des infections dites intestinales.

Les études les plus récentes sur les infections dites intestinales et surtout celles sur les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes, sur les
Bull. Soc. Path. Ex., n° 2, 1933.

dysenteries, sur le choléra et sur le charbon interne ou intestinal, ont mis en évidence deux notions qui ont acquis une importance pathogénique générale.

La première de ces notions concerne l'impossibilité — aujourd'hui bien démontrée — pour les microbes spécifiques des infections que nous avons tout à l'heure citées de traverser la barrière gastrique et de se multiplier dans le canal digestif.

La seconde notion a révélé la facilité extrême avec laquelle quelques-uns de ces microbes, arrivés au contact de la muqueuse de la bouche et de la gorge, peuvent — même sans être favorisés par des blessures accidentelles — se déverser dans la circulation et se localiser dans les différents organes.

Ces connaissances nouvelles auraient déjà dû non seulement orienter d'une façon différente de celle admise jusqu'à présent les idées sur le mécanisme d'action de certains germes pathogènes — que j'ai nommés, dès 1919, *entérotropes* — mais aussi elles auraient dû ébranler la confiance invétérée sur l'efficacité thérapeutique ou préventive de la soi-disante antiseptie intestinale.

Tous les médecins savent combien jusqu'à ces derniers temps on a poussé à l'exagération l'emploi et l'abus des antiseptiques intestinaux.

Qui ne se rappelle pas l'époque où, d'après LIEBERMEISTER, on croyait possible, par l'administration précoce d'un bon purgatif, d'expulser le virus typhique non encore bien implanté dans l'intestin ?

Qui ne se rappelle pas les enseignements d'illustres cliniciens tels que TRAUBE et WUNDERLICH qui, à un certain moment, préconisèrent le calomel comme un puissant médicament local pour le traitement abortif de la fièvre typhoïde ?

Qui ne connaît l'usage interne du permanganate et d'autres antiseptiques dans le traitement du choléra ?

De telles conceptions étiologiques, pathogéniques et thérapeutiques exercèrent pendant longtemps leur influence inévitable et imposèrent leurs directives logiques, même dans la prophylaxie spécifique des maladies considérées à siège intestinal, particulièrement à l'égard du choléra.

Personne n'a oublié que, plusieurs années durant, des savants d'une grande renommée mirent en doute même l'efficacité des vaccinations anticholériques chez l'homme, affirmant que les vibrions contenus dans l'intestin, se trouvant éloignés des tissus vivants, ne pouvaient ressentir l'influence des anticorps éventuellement produits par la vaccination dans le sang et dans les humeurs.

Ces croyances s'appuyaient, en effet, sur la conception universellement admise, même après l'ère bactériologique, que les agents

spécifiques des maladies caractérisées par une symptomatologie et par des altérations anatomiques intéressant l'appareil digestif, avaient leur siège naturel et exerçaient leur action nuisible dans son contenu. Leur action pathogénique se serait exercée dans l'intestin par la production de leurs poisons. Ces poisons, absorbés par la muqueuse entérique et déversés dans le courant sanguin auraient donné lieu à une prétendue auto-intoxication entérogène.

Après les découvertes de la bactériologie, ces croyances semblaient s'appuyer aussi sur le fait que l'on rencontre, en effet, les microbes spécifiques, parfois en quantité fort remarquable, dans le contenu de l'appareil digestif des malades, dans leurs déjections et dans les lésions spécifiques de l'intestin.

Même l'épidémiologie sembla apporter son appui à ces vieilles croyances car, assez fréquemment, certaines infections individuelles ou collectives et quelques manifestations épidémiques de la fièvre typhoïde, du choléra, de la dysenterie et aussi du charbon dit alimentaire, se montrèrent directement dépendantes de l'usage d'une eau polluée ou d'aliments contaminés.

2. — La fièvre typhoïde était considérée, autrefois, comme une infection typique de l'intestin.

Les premières recherches tendant à réagir contre le dogmatisme de ces conceptions pathogéniques, qui à des points de vue différents ne pouvaient pas résister à un examen critique un peu approfondi, furent effectuées, il y a plusieurs années, dans le laboratoire du regretté professeur METCHNIKOFF, ici, à l'Institut Pasteur, au sujet de la fièvre typhoïde.

Jusqu'à la dernière dizaine d'années du siècle dernier, la fièvre typhoïde avait été universellement considérée comme une typique infection intestinale.

Ingéré avec les boissons et les aliments contaminés et implanté dans le tube digestif, le bacille d'EBERTH, d'après les opinions alors dominantes, y aurait dû trouver le siège le plus favorable à son développement et le milieu le plus propice pour l'explication de son rôle néfaste.

Aucune autre théorie pathogénique ne semblait plus compréhensible et plus simple.

On croyait, par conséquent, et, peut-être, il y en a qui le croient encore aujourd'hui, que le bacille typhique, après avoir franchi la barrière gastrique, peut de la bouche atteindre directement le contenu intestinal pour s'y implanter et y produire les lésions bien connues.

Tous les symptômes de la fièvre typhoïde relèveraient des pro-

duits toxiques élaborés dans l'intestin, absorbés par ses parois et déversés dans la circulation.

Il faut cependant admettre qu'à cette époque-là il n'était peut-être pas possible de modifier ces vieilles idées sur la pathogénie du processus typhique, car même après la découverte de son bacille spécifique, on n'avait pas réussi à reproduire chez les animaux un tableau expérimental quelconque, comparable à celui qu'on observe chez l'homme. Tous les animaux de laboratoire s'étaient montrés réfractaires ou peu sensibles au bacille éberthien.

Pour reproduire et étudier expérimentalement ce processus morbide, il fallait par conséquent employer un virus typhique capable de vaincre la résistance naturelle des animaux de laboratoire.

3. — Les expériences de laboratoire ont démontré que la fièvre typhoïde n'est pas une infection de l'intestin, mais une infection générale avec des localisations intestinales.

Nous avons réussi, en effet, à obtenir ce virus par des moyens artificiels initiaux et par une série successive de passages, de péritoine à péritoine chez les cobayes.

Après un certain nombre de passages, une goutte seulement de la sérosité péritonéale suffisait pour tuer un cobaye en 12 ou 14 heures.

Mais ce qui attire tout de suite l'attention est le fait que, soit à la suite de l'injection de ce virus dans le péritoine, soit après son introduction à un niveau quelconque du tissu sous-cutané, le tableau morbide caractéristique qui en dérive se montre toujours le même. On observait toujours, en effet, un météorisme imposant accompagné d'une sensibilité exagérée de l'abdomen et, à l'autopsie, on remarquait une péritonite fibrino-purulente et une entérite aiguë, desquamative et hémorragique, avec d'abondantes décharges diarrhéiques et tuméfaction notable de la rate et des plaques de PEYER.

Tout cela démontrait que le bacille typhique pénètre, par n'importe quelle voie parentérale, dans l'organisme du cobaye, va tout de suite se localiser dans les organes déterminés, à l'égard desquels il montre un tropisme spécifique : il se localise au niveau des parois intestinales, les cavités et les organes lymphatiques.

Je remarquai ensuite qu'on le rencontrait dans l'intestin, parce qu'il y était déversé avec la bile où il arrivait de la circulation sanguine, ou bien il était éliminé à travers la muqueuse intestinale ; mais je constatai qu'il ne se développait pas dans le contenu de l'intestin.

Dans l'intestin on observait, par contre, une multiplication

presque prodigieuse du colibacille, dont la virulence apparaît particulièrement exaltée.

Un retentissement local si intense d'un processus infectieux général ne pouvait se rattacher qu'à l'action élective d'un microbe entérophile et d'un poison spécifique doué d'affinités particulières à l'égard de l'appareil digestif.

L'étude du poison typhique, que j'avais réussi à obtenir de mon virus exalté dans sa virulence, venait confirmer complètement la conception pathogénique nouvelle découlée peu à peu des résultats des expériences.

La toxine typhique provoque chez les animaux de laboratoire, de même que le virus, une entérite aiguë violente, desquamative et hémorragique, accompagnée d'une hyperplasie de tous les organes lymphatiques : rate, ganglions, plaques de PEYER, etc.

Tout cela, cependant, à la condition qu'on introduise la toxine dans l'organisme par voie parentérale, c'est-à-dire à travers la circulation générale.

Seulement de cette façon elle réussit à exercer son action même sur l'intestin. L'introduction par voie orale reste complètement inefficace.

Dans cette intoxication typhique expérimentale, ainsi que dans l'infection, le colibacille intestinal devient virulent et se multiplie d'une manière surprenante : il reste presque le seul représentant de la flore microbienne de l'appareil digestif et tend à devenir envahissant.

On observe les mêmes phénomènes chez l'homme malade, dont les déjections sont si riches en colibacilles et si pauvres en bacilles éberthiens.

4. — Le processus pathogénique des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes.

Ces observations, tirées de l'expérimentation au laboratoire, nous aidèrent, dès 1894, à comprendre un peu mieux les manifestations principales qui se rapportent aux symptômes et à l'anatomie pathologique des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes.

Le bacille typhique ou paratyphique, quelle qu'en soit la porte d'entrée dans l'organisme, — et nous verrons ensuite quelle peut être cette porte — se dirige ou est attiré, toujours, de préférence, vers les organes lymphatiques et le système lymphatique, où il se multiplie plus abondamment qu'ailleurs et d'où il répand le poison à action spécifique sur les autres organes et les autres tissus de l'organisme.

Toute autre localisation et même la bacillémie, que l'on peut

mettre à un certain moment en évidence par l'hémoculture, sont des manifestations secondaires dans l'ensemble du processus morbide.

En me basant sur ces résultats, je m'exprimais, dès 1894, par ces termes : « l'infection typhique n'a pas son siège dans l'intestin ; la « lésion intestinale, dans la fièvre typhoïde, n'a que la valeur d'une « localisation ; la fièvre typhoïde ne peut plus être considérée « comme une maladie de l'intestin, pas plus que la variole ne peut « pas être considérée comme une maladie de la peau ! ».

C'est principalement la toxine typhique qui, répandue dans l'organisme, exerce son action sur toutes les muqueuses et spécialement sur celle intestinale.

Mais la réaction intestinale est liée, elle aussi, à des conditions particulières de la muqueuse.

J'ai pu démontrer la possibilité d'obtenir une véritable accoutumance locale de la muqueuse intestinale, vis-à-vis de la toxine typhique, quoique celle-ci soit douée d'un tropisme intestinal si spécifique et si marqué.

Cette accoutumance ou insensibilisation envers le poison typhique constitue un des faits les plus intéressants pour l'interprétation de certains phénomènes que l'on observe en pathologie humaine, car cette accoutumance n'est pas de nature spécifique.

J'ai démontré que les parois intestinales réagissent aux poisons microbiens — même à ceux qui ont une action violemment entérotrope comme la toxine typhique — d'autant moins qu'elles ont été plus accoutumées à l'élimination de poisons même banaux.

On explique ainsi les cas de fièvres typhoïdes sans lésions intestinales et de la même façon on explique peut-être le manque complet ou presque complet de la réaction intestinale, phénomène que tous les auteurs ont fréquemment remarqué dans la fièvre typhoïde des tuberculeux et qui a suggéré à mon éminent confrère le professeur LÉON BERNARD, l'heureuse expression : « le virus typhique aime peu le terrain tuberculeux ! ».

Comme on pouvait le prévoir, ces vues nouvelles rencontrèrent, à l'époque de leur publication, de la résistance et des préventions de nature principalement théorique.

Il parut presque inadmissible que, dans un processus morbide caractérisé par des symptômes et des lésions si étroitement connexes avec l'appareil digestif, le virus spécifique dût agir par derrière, c'est-à-dire du côté opposé, par la voie de la circulation générale.

Mais depuis lors, les opinions ont beaucoup changé. Actuellement, la notion de l'électivité intestinale et de l'entérotropisme du virus typhique est devenue banale.

BALTHAZARD a même récemment affirmé, d'après LAFFORGUE, que cette nouvelle conception pathogénique, issue de mes recherches expérimentales, a été l'étape indispensable qui devait conduire bientôt à l'hémodiagnostic et au sérodiagnostic de la maladie et à la vaccination antityphique.

5. — Anciennes croyances sur le processus pathogénique du choléra asiatique.

Mais si les expériences de laboratoire avaient réussi depuis longtemps à dévoiler le vrai mécanisme pathogénique des infections typhoïdes, on n'aurait pu affirmer, jusqu'à ces dernières années, la même chose à l'égard d'un autre grand processus morbide à symptômes intestinaux, le choléra.

L'impossibilité d'obtenir, chez les animaux de laboratoire, la reproduction expérimentale du choléra avait beaucoup contribué au manque de connaissances exactes sur le processus biologique de cette obscure maladie.

La conception que nous en avons jusqu'à ces derniers temps était tout à fait empirique : elle était la même que celle des médecins anglais qui, il y a plus d'un siècle, en 1817, observèrent les premiers cas de choléra aux Indes.

Et cette conception, extrêmement simpliste, avait même survécu à la découverte de l'agent pathogène faite soixante-six ans après par ROBERT KOCH. A savoir : l'homme avale le microbe ; celui-ci, après avoir traversé l'estomac, arrive à l'intestin où il se multiplie et élabore son poison qui, absorbé par la muqueuse intestinale, est déversé dans la circulation.

Il s'agissait toujours de la même ancienne croyance que pour les intoxications entérogènes.

On peut affirmer que cette façon de concevoir l'action pathogénique du vibron cholérique avait reçu le consentement unanime des médecins et des bactériologistes.

Il est vrai que les expériences bien connues de ROBERT KOCH sur les cobayes n'avaient donné aucune démonstration probative de cette action pathogénique. Le soi-disant choléra expérimental, obtenu par KOCH chez le cobaye, comme l'a démontré depuis CANTACUZÈNE, n'était qu'une banale septicémie.

Mais les expériences successives de METCHNIKOFF chez les lapins nouveau-nés semblaient persuasives et tout à fait définitives.

METCHNIKOFF a, en effet, découvert que les lapins à la mamelle, jusqu'au 10^e ou 12^e jour après leur naissance, peuvent contracter le choléra expérimental après la simple contamination de la muqueuse orale. La mort survient en quelques jours et à l'autopsie on ren-

contre une entérocolite, avec contenu intestinal très riche en vibrions.

Il semblait que ces expériences ne pouvaient être plus probantes et plus suggestives.

Il est cependant curieux que les lapins, après le 10^e ou le 12^e jour de leur naissance, ne contractent plus cette sorte de choléra intestinal. METCHNIKOFF rattachait l'acquisition d'une résistance si soudaine à l'action de microbes antagonistes qui, en même temps, se seraient implantés dans le canal digestif des petits lapins.

Mais, après avoir étudié cet intéressant phénomène, j'ai été amené à des conclusions bien différentes.

Si l'on étudie la flore bactérienne des lapins nouveau-nés, à partir du moment de la naissance jusqu'au jour où l'on voit apparaître leur résistance vis-à-vis du choléra expérimental conféré par la voie buccale, on observe les faits suivants : chez les lapins, aussitôt après la naissance, le canal digestif est tout à fait stérile, nonobstant que, dès les premières heures de la vie extra-utérine, leur cavité bucco-pharyngienne est déjà envahie par plusieurs espèces microbiennes. Mais l'action microbicide exercée par le contenu de l'estomac ne rend pas possible le passage, à travers l'anneau pylorique, des microbes asporogènes. Pendant un certain temps le canal intestinal ne contient que des microbes tout le long de son cours, de l'ouverture du cardia à anus.

Mais entre le 4^e et le 5^e jour de vie des lapins nouveau-nés, l'examen microscopique de leur contenu intestinal nous réserve une surprise. Dans le duodénum et le long de l'intestin grêle — pleins de lait plus ou moins digéré — on ne rencontre aucun microbe. Mais dès qu'on passe au delà de la valvule iléo-cæcale, on trouve que le contenu du cæcum, du côlon et de l'appendice présente une luxuriante végétation microbienne. Il s'agit des premiers microbes qui s'implantent et commencent à se multiplier dans le canal digestif.

6. — L'infection cholérique chez les animaux de laboratoire.

L'entérotropisme des vibrions.

En recherchant chez ces animaux quelle était l'évolution de l'infection cholérique conférée par la voie buccale, j'ai constaté des tableaux analogues : la première apparition des vibrions dans le canal digestif avait lieu vers la 12^e h., mais on ne l'observait pas au niveau du duodénum ou des premières portions de l'intestin grêle, ainsi qu'on aurait dû le constater si les vibrions franchissaient la barrière gastrique. La première apparition des vibrions dans le canal digestif des lapins infectés par voie buccale se vérifie

au-dessous de la valvule iléo-cæcale, c'est-à-dire dans le cæcum, le côlon et l'appendice. Les vibrions apparaissent dans l'intestin grêle seulement plus tard, suivant une marche ascendante, mais on ne le rencontre jamais dans le duodénum.

Or, comme j'avais constaté que le contenu gastrique normal des lapins à la mamelle représente un obstacle absolument infranchissable pour les vibrions, il semblait logique de conclure que ces vibrions, pour atteindre les dernières portions du canal digestif devaient se rendre par une voie indirecte, à travers la circulation générale.

Cette migration parentérale est même facilitée par le fait que le sérum des lapins à la mamelle ne présente pas la moindre trace de substances vibrionocides ; il est tout à fait dépourvu d'alexine.

Les vibrions cholériques sont doués d'une propriété particulière que j'ai nommée *entérotropisme* : ils se dirigent toujours vers les parois intestinales, même lorsqu'ils ont été injectés sous la peau, dans les veines ou dans le péritoine.

Quand donc les vibrions ont atteint, par derrière, les parois intestinales, si fragiles et délicates, des lapins nouveau-nés, ils s'y localisent, y développent leur action pathogène particulière et le petit animal succombe ensuite au processus violent toxo-infectieux qui frappe surtout les dernières portions du canal digestif, le côlon et le cæcum.

Cependant, aussitôt que les lapins à la mamelle atteignent leur 10^e ou 12^e jour de vie, les alexines commencent à faire leur apparition dans le sang ; les parois intestinales ont acquis maintenant une plus grande résistance, et la muqueuse buccale est devenue moins perméable aux vibrions.

Pour tous ces motifs, les petits lapins ne contractent plus à cette période le choléra par voie orale. Et pour un motif analogue les cobayes nouveau-nés, même si on les contamine par la bouche immédiatement après la naissance, ne prennent jamais le choléra intestinal.

En effet, la réceptivité différente des lapins nouveau-nés et des cobayes nouveau-nés à l'égard des vibrions cholériques administrés par la bouche se rattache au fait que les lapins naissent après seulement 30 jours de gestation et pour cela leurs muqueuses sont plus perméables et leur appareil digestif beaucoup plus fragile que chez les cobayes qui naissent après 60 jours de gestation et qui, pour cela même, présentent des muqueuses plus résistantes et un appareil digestif plus robuste. Et, réellement, les cobayes nouveau-nés se nourrissent même de fourrages verts et de foin aussitôt après leur naissance.

J'ai répété ces expériences chez les chiens à la mamelle, et j'ai vu

que, même dans ces cas, le processus vibrionien se déroule d'une façon semblable. Les vibrions sont absorbés au niveau de la muqueuse bucco-pharyngienne, pénètrent dans la circulation, atteignent et attaquent, par derrière, les parois intestinales, provoquent une entérite très violente et mortelle et déclenchent toujours le colibacille qui devient virulent et envahit l'organisme. Il faut remarquer que dans le sérum des chiens nouveau-nés manque l'alexine, qui se manifeste trois à quatre jours après la naissance. Et chez les chiens nouveau-nés, les vibrions ne peuvent pareillement franchir la barrière stomacale. L'acidité gastrique d'un chien même aussitôt après la naissance est déjà tellement élevée, qu'elle tue instantanément les vibrions; en effet, elle correspond à peu près à une solution d'acide lactique à 4 o/oo.

Les vibrions doivent donc, comme chez les lapins à la mamelle, pénétrer dans la circulation générale à travers la muqueuse des premières voies digestives, c'est-à-dire au niveau de la gorge.

Mais quel est le mécanisme de cette pénétration? Mes recherches m'ont amené à admettre que cette pénétration se réalise à travers ces formations lymphatiques de la gorge constituant l'anneau de WALDEYER.

L'anatomie nous apprend que cet anneau est formé par des follicules disséminés très nombreux et en outre par les amygdales palatines, tubaire, linguale et pharyngée. Cet anneau, spécialement chez les nouveau-nés, est très perméable aux microbes et on pourrait le regarder comme une véritable *porta malorum*. Et précisément, à travers cette porte, même chez les nourrissons, passent les microbes de la cavité orale, les agents si redoutables des entérites infectieuses de l'enfance! Il s'agit d'organes qui expliquent une très grande activité particulièrement au premier âge, quand tout l'appareil lymphatique est appelé à exercer plus activement ses fonctions. La pénétration des microbes s'effectue par les courants leucocytaires qui déterminent des migrations de phagocytes de la profondeur à la surface des amygdales et vice-versa et qui constitue un phénomène étudié par STONL dont il porte, en effet, le nom.

7. — La soi-disant péritonite cholérique expérimentale chez les cobayes, n'est qu'une entérite vibrionienne.

Après avoir réussi à éclaircir ces premiers points obscurs, qui rendaient inexplicables sous bien des rapports ce qu'on avait nommé choléra intestinal des animaux nouveau-nés, j'orientai mes recherches vers l'étude de cette forme morbide expérimentale, chez les cobayes, et regardée comme une péritonite cholérique.

C'est précisément sur l'explication de ce processus énigmatique péritonéal chez les cobayes que l'activité de nombreux observateurs s'est épuisée pendant si longtemps. Et, en effet, l'école de Koch, avec PFEIFFER à la tête, avaient cru à la possibilité de reconstruire, par analogie, et d'après ce processus, le mécanisme du choléra humain.

En 1894, époque où les études expérimentales sur le choléra s'étaient, on peut dire, arrêtées complètement, un des représentants les plus illustres de l'Ecole de Berlin, CHARLES FRANKEL, en résumant les connaissances qu'on avait alors sur la physiopathologie de ce processus morbide, écrivait : « Sur le mécanisme du processus cholérique chez l'homme, nous ne connaissons vraiment aujourd'hui que ce qui a été rapporté dans la communication fondamentale de Koch, savoir, que dans l'intestin a lieu un développement intense de microbes qui y ont pénétré et une correspondante production de substances toxiques, qui exercent une action générale sur l'organisme » et il concluait ensuite « dans l'état actuel de nos connaissances, nous ne pouvons nous soustraire au doute que l'hécatombe de cobayes et la dépense énorme d'efforts et de travail intellectuel effectués jusqu'aujourd'hui, n'ont servi à rien ! »

Cependant, mes observations sur la péritonite cholérique des cobayes démontrèrent bien vite que ce processus morbide se déroule d'une façon différente de celle décrite par PFEIFFER et ses élèves.

L'Ecole de Berlin admettait que les vibrions injectés dans le péritoine des cobayes se détruisent rapidement dans la sérosité péritonéale et que les produits toxiques de la destruction sont absorbés. Les cobayes succomberaient donc à l'intoxication.

Les faits se déroulent au contraire bien différemment.

Les vibrions injectés dans le péritoine ne se détruisent point. Au contraire, ils s'amassent aussitôt sur l'épiploon, c'est-à-dire sur l'organe jusqu'à ces derniers temps échappé à l'attention des observateurs. En effet, c'est bien sur l'épiploon que va se dérouler la lutte intéressante, presque dramatique, entre les vibrions qui, par les lymphatiques, cherchent à pénétrer dans la circulation générale et à envahir l'organisme, et cet organisme qui cherche à se défendre par tous les moyens. Et l'issue de la lutte varie suivant la dose de vibrions, submortelle ou mortelle, injectée dans la cavité péritonéale du cobaye.

Dans le premier cas, nonobstant le barrage phagocytaire défensif qui va immédiatement se constituer sur toute la surface de l'épiploon, les vibrions réussissent à pénétrer, en partie, dans les lymphatiques et conséquemment dans le sang d'où, effectivement, on peut les isoler déjà 3 m. après l'injection péritonéale. Mais la

plus grande partie des vibrions va être arrêtée et englobée par les phagocytes vasculaires du même épiploon. Et de cette manière l'animal échappe à la mort.

Quand, au contraire, la dose des vibrions injectée dans le péritoine est plus élevée, c'est-à-dire mortelle, l'irruption des vibrions dans le sang circulant est bien plus massive et persiste bien plus longtemps, parce que le barrage phagocytaire au niveau de l'épiploon n'est pas suffisant pour empêcher la pénétration vibrionienne dans le réseau lymphatique de la séreuse. Outre cela, les vibrions pénétrés dans la circulation à dose massive, au lieu de stimuler les polynucléaires vasculaires, les paralysent et, par conséquent la défense de l'épiploon cesse ou s'exerce d'une manière faible et tardive. Alors l'irruption des vibrions dans le courant sanguin va continuer incessamment et l'animal succombe 14 à 16 h. après, bien qu'au dernier moment le processus phagocytaire recommence, pour effectuer une destruction plus ou moins complète des vibrions qui se trouvent encore dans la cavité séreuse.

Ainsi jusqu'à présent, il avait paru un peu mystérieux de rencontrer la stérilité ou presque stérilité de la cavité péritonéale chez les cobayes succombant à cette péritonite que l'on nommait cholérique. Et même obscure paraissait la cause de la mort de ces animaux.

PFEIFFER et l'Ecole de Berlin l'avaient attribuée, comme déjà j'ai dit, à une intoxication déterminée par le protéide de ces mêmes vibrions lysés par la sérosité péritonéale. Moi, au contraire, j'ai trouvé que les vibrions injectés dans le péritoine, même à dose mortelle, ne sont point lysés. Bien au contraire, ils pénètrent d'une façon instantanée, presque foudroyante, dans la circulation générale, se dirigent vers les parois de l'estomac et de l'intestin, qu'ils attaquent par derrière et à travers lesquelles ils sont expulsés peu à peu dans le contenu du tube digestif.

A ce phénomène particulier vibrionien j'ai donné le premier, le nom de *gastro-entérotropisme*.

Les parois gastro-intestinales, attaquées de cette manière à l'envers, présentent les signes d'une gastro-entérite aiguë, et par conséquent, les cobayes qui ont reçu des vibrions dans le péritoine ne succombent point à la péritonite, mais à une véritable entérite.

L'intestin présente, en effet, un contenu diarrhéique avec une énorme quantité d'éléments épithéliaux desquamés et de vibrions. Même la muqueuse de l'estomac élimine ces derniers. Mais dans ce cas les vibrions meurent tout de suite dans son contenu acide. Si toutefois le cobaye survit encore après 24 h., les désordres, provoqués par la présence des vibrions dans la paroi gastrique, provoquent à leur tour un arrêt dans la production de l'acide chlor-

hydrique et alors le contenu stomacal devient alcalin et les vibrions éliminés à travers la muqueuse s'y multiplient abondamment. En effet, tous les cobayes qui meurent au delà de 24 h. après une injection péritonéale de vibrions, ont le contenu gastrique toujours à réaction alcaline.

Cela est donc le processus cholérique tel qu'il se déroule chez les cobayes, auxquels on a injecté des vibrions dans le péritoine. On voit qu'il est bien différent de celui qu'on avait supposé jusqu'à aujourd'hui, et duquel l'école de Kocu avait prétendu tirer des analogies pour une explication rationnelle du processus cholérique chez l'homme.

8. — Comment se produit l'infection cholérique chez l'homme.

Mais alors, comment ce processus se déroule-t-il chez l'homme ?

Voyons d'abord ce qui arrive quand au lieu de contaminer, avec les vibrions, la bouche d'un lapin nouveau-né, on contamine la bouche d'un lapin adulte.

Dans ce cas il n'arrive rien ; cela est bien connu. Les lapins adultes sont absolument réfractaires au choléra par voie orale. Ils peuvent ingérer plusieurs cultures de vibrions sans aucun dommage. Mais si, après avoir introduit dans la bouche d'une série de lapins adultes de vieilles cultures de vibrions, on sacrifie les animaux au bout de temps différents et si l'on prépare des cultures du sang et des divers organes, on constate que, quelques heures après la contamination orale, on peut obtenir des cultures vibrioniennes du sang du cœur et, au bout de 24 h., on les obtient même du contenu intestinal !

Donc, les vibrions, bien qu'ils ne puissent point traverser l'estomac, dont le contenu très acide les tue instantanément, réussissent, même chez les animaux adultes, à traverser la muqueuse de la gorge et à se diriger, par la circulation générale, aux parois de l'intestin.

Toutefois, comme il s'agit d'animaux adultes, le passage des vibrions à travers la muqueuse buccale s'effectue bien plus faiblement que chez les animaux nouveau-nés. Outre cela, si l'on expérimente sur des animaux devenus déjà robustes et, de plus, réfractaires au choléra naturel, on peut même expliquer pourquoi les quelques vibrions arrivés aux parois entériques n'exercent, alors, pas leur action nuisible, ou sont presque inoffensifs, et pourquoi encore l'élimination intestinale de ces vibrions se manifeste ensuite sans conséquence.

Par cela, on peut regarder comme démontré que l'absorption des

vibrions cholériques peut s'accomplir même à travers la muqueuse orale des animaux adultes. A cet égard, une seule condition est nécessaire : on doit employer des vieilles cultures. Et pour cette condition j'allègue la raison suivante : dans les cultures âgées de quelques jours, les vibrions se montrent, en grande partie, déjà transformés en ces granulations sphérulaires qui ont donné lieu, jadis, à des nombreuses discussions. En effet, HUEPPE, qui les étudia d'une façon particulière, les regarda comme des formes résistantes du vibrion cholérique et, conséquemment, il les appela arthrosportes. L'école de KOCH, pour des raisons théoriques, refusa à ces granulations la signification d'éléments plus résistants aux antiseptiques ordinaires et on n'en parla plus.

Mais j'ai observé que ces formations sphérulaires, bien qu'elles ne soient pas plus résistantes que les vibrions jeunes aux antiseptiques et à la chaleur, agents d'une action trop brutale, se montrent cependant et effectivement douées d'une plus forte résistance à l'action bactériolytique des humeurs et des ferments cellulaires de l'organisme.

Ainsi, tandis que les formes jeunes des vibrions ne sont pas aptes à traverser la muqueuse orale, leurs granulations, saisies par les phagocytes, peuvent arriver, sans être digérées ou endommagées, jusqu'au bout de leur pèlerinage à travers l'organisme, c'est-à-dire, jusqu'au contenu intestinal.

Mais pourquoi ces granulations vibrioniennes, bien vivantes et vitales, arrivées et déchargées dans le contenu entérique, ne s'y multiplient pas, tandis que ce même contenu devrait représenter, d'après KOCH et son école, un milieu nutritif idéal ?

J'en ai déjà dit la raison : le suc intestinal frais des animaux a un pouvoir, à l'état normal, nettement vibrionicide. Les vibrions n'y peuvent absolument pas vivre, et à plus forte raison, ils ne peuvent s'y multiplier. Mais quand même le suc entérique ne montre plus ses propriétés bactéricides, comme cela est le cas dans des conditions pathologiques, il est encore un milieu défavorable à la prolifération des vibrions. Dans ces circonstances, le développement des colibacilles prend le dessus et les vibrions seraient complètement entravés.

Par l'ensemble de ces observations on a réussi, donc, à expliquer comment les vibrions cholériques pénètrent dans l'organisme, comment ils atteignent les parois intestinales et comment ils en sont expulsés, tandis qu'en même temps, chez les animaux sensibles, comme les lapins nouveau-nés ou les animaux adultes, qui ont reçu dans le péritoine des doses élevées de virus, se développe une entérite plus ou moins grave et même mortelle.

9. — Le mécanisme pathogénique de l'algidité cholérique.
L'épitalaxie cholérique : phénomène allergique.

Cependant, malgré toutes ces nouvelles données expérimentales, la pathogénie du choléra demeurerait encore inexpliquée.

Le choléra n'est point une simple entérite.

Chez l'homme, le choléra montre un syndrome particulier, l'algidité, laquelle, sinon spécifique, est toutefois très caractéristique et constitue la manifestation la plus grave et la plus importante du processus morbide entier.

On sait que, du côté clinique, l'algidité se résume dans cette triade, non dissociable, de symptômes : hypothermie, dépression circulatoire et anurie. Chez les sujets jeunes et robustes, elle est accompagnée de manifestations très graves : contractions musculaires, accès de dyspnée, d'asphyxie, aboutissant souvent à la mort subite, qui ne trouve aucune explication à l'autopsie.

Il s'agit donc d'un tableau morbide bien différent de cette hypothermie flasque et banale, que présentent les cobayes qui ont reçu une injection mortelle de vibrions dans le péritoine : hypothermie, dans laquelle PFEIFFER avait cru envisager l'équivalent du *stadium algidum*.

Il fallait reproduire aussi, expérimentalement, le tableau de la vraie algidité cholérique.

Voici comment je crois avoir réussi à résoudre ce problème. Dans plusieurs autopsies et pendant de nombreuses recherches bactériologiques que j'avais effectuées sur des animaux inoculés avec des vibrions cholériques, j'avais observé, bien fréquemment, l'apparition dans le courant sanguin de microbes de sortie, parmi lesquels le colibacille semblait celui qui sortait le plus facilement.

Je pensai que la facilité extrême, avec laquelle le colibacille se mobilise dans les infections à vibrions, n'est point un épisode bactériologique banal et négligeable, et après une série de tentatives, j'ai réussi à reproduire chez les cobayes et les lapins un ensemble de symptômes et de lésions anatomiques tout à fait analogue à celui de l'algidité cholérique chez l'homme.

Chez les cobayes, le tableau se déroule de la façon suivante : si au bout de 6 ou 7 h. après l'injection péritonéale d'une dose subléthale de vibrions on injecte directement dans le sang d'un cobaye une petite quantité, absolument inoffensive quand elle est injectée seule, d'une culture colibacillaire filtrée — quelques gouttes même suffisent — l'animal tombe dans une profonde prostration et meurt, souvent dans peu de temps, parfois même aussitôt après l'injection du filtrat colibacillaire. Les symptômes qui précèdent cette issue fatale se résument comme suit : hypothermie, polypnée, phéno-

mènes d'asphyxie, cyanose, tachycardie, contractures des membres, grande sensibilité abdominale; une attaque bien comparable à l'attaque algide que l'on observe chez l'homme.

En outre, j'ai observé que le déclenchement de ces accidents, qui sont l'expression d'un phénomène général allergique, assimilable à un choc anaphylactique, s'accompagne toujours de multiples altérations anatomiques et humorales très caractéristiques : gastro-entérite desquamative très aiguë, souvent hémorragique, accompagnée de forte congestion du tube digestif, néphrite aiguë, contraction de la vessie urinaire, albuminurie, épaissement du sang.

Un tableau analogue, mais beaucoup plus imposant et démonstratif, peut être reproduit chez les lapins adultes. Si dans la veine auriculaire d'un lapin on injecte une dose non mortelle de vibrions, on constate que ces derniers, en vertu de leur entérotropisme caractéristique, se dirigent et s'amassent rapidement dans l'épaisseur des parois du canal digestif. Au bout de 24 h., ils ont presque complètement disparu de la circulation et vont commencer leur irruption dans la cavité intestinale, au niveau de l'iléum. A partir de la 48^e h. le sang est généralement stérile, tandis que les vibrions se trouvent toujours de plus en plus grand nombre le long du canal alimentaire. Au bout de 5-6 jours les vibrions ont d'ordinaire disparu de l'organisme.

Or donc, si environ 24 h. après l'injection intraveineuse de cette dose non mortelle de vibrions on injecte encore dans les veines du même lapin une petite quantité — absolument inoffensive pour les lapins neufs et sains — de culture filtrée de colibacille ou de *proteus vulgaris*, on assiste souvent au déclenchement d'une crise violente, de nature probablement anaphylactique, qui provoque la mort, quelquefois immédiatement, parfois quelques heures après.

La symptomatologie est la même que celle observée chez le cobaye et offre une grande analogie avec le choc anaphylactique typique. Le tableau anatomique est celui d'une entérite desquamative plus ou moins violente, avec production de flux intestinal très abondant et compliquée par une néphrite aiguë, un état asphyxique des poumons et, surtout, par la chute massive et imposante des épithéliums de revêtement de toutes les surfaces muqueuses — du tube digestif, de la vessie urinaire et de la vésicule biliaire. Précisément pour ces dernières lésions j'ai donné à ce tableau morbide le nom d'*épithalaxie*, qui signifie *chute des épithéliums*.

Ce phénomène spécial d'allergie, signalé par moi et puis étudié par maints auteurs : ZRODOWSKI et BRENN, SCHWARTZMANN, P. BORDET, GRATIA et LINZ, IBANEZ GONZALEZ, KARZNER, PLAUT, etc., est, aujourd'hui, l'objet des plus intéressantes recherches et interprétations d'ordre pathogénique et biologique.

Les deux organes les plus profondément atteints dans l'épithalaxie cholérique du lapin, l'intestin et le rein, présentent non seulement les mêmes troubles fonctionnels, mais aussi les mêmes altérations microscopiques caractéristiques de l'intestin et du rein des cholériques.

Dans ces cas, même le tableau bactériologique est en tous points analogue à celui du choléra humain, c'est-à-dire : stérilité habituelle du sang et des organes, quantité parfois immense de vibrions dans le contenu diarrhéique de l'intestin grêle. On sous-entend que ces vibrions ne se sont pas multipliés dans le flux séro-muqueux intestinal, mais bien proviennent des parois, ou, plus précisément, de la sous-muqueuse. En effet dans cette couche on les voit, au microscope, disséminés et entassés par groupes très touffus. Leur nombre dans le contenu intestinal est, par conséquent, en raison directe non de leur multiplication dans ce même contenu, mais de la décharge pariétale plus ou moins abondante. Dans les cas d'épithalaxie, aiguë ou subaiguë, et aussi chez les lapins qui meurent après une injection de vibrions dans le péritoine, on constate une excrétion de vibrions même par la muqueuse bucco-pharyngienne.

Quelquefois, les lapins peuvent surmonter la crise, c'est-à-dire la phase aiguë d'épithalaxie et succomber tardivement. Dans ce cas la mort survient avec les signes anatomiques du marasme intestinal, causé en très grande partie par l'action directe exercée, sur les parois intestinales, par le protéide vibrionien. Au contraire la lésion rénale grave que l'on observe pareillement dans l'épithalaxie aiguë, mais qui est cependant causée par la réaction humorale générale, se répare avec une rapidité surprenante, comme chez les cholériques.

Enfin je remarquerai, que la crise d'épithalaxie cholérique chez le lapin est toujours accompagnée, comme chez l'homme cholérique et comme dans toute crise anaphylactique, de la chute progressive de la pression artérielle et de modifications caractéristiques de la formule sanguine.

On a donc, sous tous les rapports, une reproduction complète du tableau morbide, symptomatologique, humorale et anatomique du choléra humain.

D'après les résultats de ces expériences, le mécanisme pathogénique du déclenchement de la crise algide dans le choléra humain, c'est-à-dire de l'apparition très rapide des symptômes les plus imposants et les plus caractéristiques chez l'homme atteint d'entérite vibrionienne, se déroulerait de la façon suivante : l'antigène vibrionien sensibilise et prépare l'organisme et, plus particulièrement, les parois intestinales. Dans la sous-muqueuse entérique, les vibrions, germes essentiellement entérophiles, se localisent électivement. Le processus entérique qui en dérive nécessairement, à un

moment donné, réveille tout foyer microbien éventuel, latent ou endormi, de nature vraisemblablement colibacillaire, localisé dans un organe lymphatique quelconque de l'appareil digestif. Le réveil de l'activité de ce foyer provoque l'entrée dans la circulation d'une nouvelle toxine. Alors celle-ci se comporte comme un antigène déchainant, dans un organe précédemment sensibilisé par le protéide vibronien. Il en dérive immédiatement une réaction générale, analogue aux réactions anaphylactiques, dont tous les symptômes et le tableau anatomo-pathologique sont, en tous points, comparables, superposables et correspondent aux phénomènes que l'on observe dans les états algides, au cours de certaines entérites et de certaines appendicites.

10. — Pathogénie des appendicites et de l'ictus appendiculaire.

Et, au sujet des appendicites, on connaît les discussions des chirurgiens sur la pathogénie de la forme aiguë de ces processus morbides.

Les théories du vase clos, de la stagnation, de l'infection pure, ont tour à tour dominé, sans toutefois amener une persuasion générale. Cependant, selon la plupart des auteurs, ce seraient les microbes qui atteindraient l'appendice et, par conséquent, on devrait admettre une origine entérogène de l'infection.

Mais cette origine entérogène est peu vraisemblable et en outre elle n'a point été démontrée. Au contraire, il est connu, qu'en coïncidence avec divers infections générales : fièvres typhoïdes et paratyphoïdes, dysenterie, rougeole, scarlatine, érysipèle, variole, grippe, entérocolite, infections biliaires et, principalement, amygdalites, rhinopharyngites et angines on observe souvent l'appendicite. Quelques auteurs ont même décrit des épidémies d'appendicites dans des familles, des collèges, des casernes et coïncidant avec une recrudescence d'angines folliculaires, de manifestations grippales, etc.

SAHLI de Berne, qui a appelé l'appendice : « l'amygdale intestinale » a insisté sur les analogies entre l'infection appendiculaire et les amygdalites, et il a donné une définition de l'appendicite en l'appelant : « l'angine de l'appendice ».

D'ailleurs on sait que, dans les follicules lymphoïdes de tous les appendices, même ceux qui ont une apparence normale, on trouve plusieurs microbes, principalement colibacilles et streptocoques, et BIZZOZERO et RIBBERT avaient déjà signalé, dans l'épaisseur de l'appendice normal des lapins, la présence constante d'une quantité énorme de bactéries.

Ces microbes des follicules lymphatiques appendiculaires ne proviennent pas de l'intestin, mais ils ont une origine sanguine. Ils proviennent de la circulation générale et probablement leur point de départ est la cavité buccale, l'anneau lymphatique de WALDEYER, les amygdales !

On explique ainsi la coïncidence entre des amygdalites et des répercussions appendiculaires. La présence de microbes, même d'origine amygdalienne, dans les follicules lymphatiques de l'appendice, peut provoquer de simples inflammations, chroniques ou subaiguës ; mais la véritable appendicite aiguë, l'*ictus*, le choc appendiculaire, qui parfois acquiert aussi le caractère algide cholériforme, est une chose bien différente de la simple flogose appendiculaire que l'algidité cholérique n'est pas la même chose que la cholérine ou diarrhée prémonitoire, indice d'une simple entérite.

Or donc, de la même manière que nous réussîmes à déchaîner expérimentalement l'épithalaxie cholérique, nous eûmes la possibilité de déchaîner aussi, chez les lapins, le choc appendiculaire.

Il suffit de sensibiliser l'appendice moyennant l'injection, dans ses parois épaisses, de staphylocoques pyogènes. Si l'on injecte, successivement, dans les veines un antigène bactérien, par exemple, une culture stérilisée de bacilles pyocyaniques, l'appendice réagit, et parfois d'une façon si violente et foudroyante et avec une altération si imposante de l'organe, qu'on doit penser tout de suite au lien possible pathogénique entre ce choc mortel au siège appendiculaire et l'attaque aiguë, subitement mortelle, de certaines appendicites humaines, appelées « hypertoxiques » ou « toxémiques » et qui acquièrent parfois une physionomie clinique tout à fait cholériforme.

Et cela explique aussi ces cas apportés récemment par RANDOLPH. Il s'agissait de plusieurs soldats, soumis à la vaccination antityphique et chez lesquelles il y eut des manifestations aiguës intestinales et de véritables attaques d'appendicite aiguë, lesquelles ont rendu nécessaire même l'appendicectomie !

11. — Toutes les maladies microbiennes dites intestinales, y compris le charbon dit interne ou alimentaire, relèvent du même mécanisme pathogénique.

On voit donc, que ces observations expérimentales éclaircissent encore les analogies pathogéniques et rendent bien plus compréhensibles les processus biologiques, vraiment obscurs et incertains, des principaux processus morbides de l'appareil digestif.

Je dirai encore plus : même d'autres et, peut être, toutes les

maladies infectieuses dites intestinales, peuvent trouver leur explication dans un mécanisme pathogénique analogue.

Ainsi, dans mon laboratoire, DORIA a démontré, chez les lapins, que le staphylocoque doré peut, de la même façon que les granulations vibrionniennes, traverser l'anneau lymphatique de la gorge et atteindre, par la voie sanguine, les parois intestinales où il crée des foyers pyogéniques. ALESSANDRINI aussi a constaté que le mécanisme pathogénique du *typhus murium*, c'est-à-dire de cette infection que jusqu'aujourd'hui on a cru de nature intestinale et qui est produite par le virus bien connu de DANYSZ que l'on administre par voie orale pour détruire les campagnols, n'est point une infection entérogène, mais bien une septicémie.

Le bacille de DANYSZ qui, somme toute, n'est qu'un bacille paratyphique très virulent, n'arrive point à l'intestin des campagnols par la voie gastrique, mais il pénètre dans le sang à travers la muqueuse de la gorge et de la même manière que le vibrion de KOCH, le bacille de SHIGA, le colibacille, le staphylocoque, le streptocoque et plusieurs autres microbes; par la circulation générale, il va se localiser et agir dans les parois intestinales provoquant le tableau de l'entérite qu'on a supposé à tort de nature entérogène.

J'ajouterai, enfin, que ces vues nouvelles et cette nouvelle orientation dans les recherches concernant les maladies dites intestinales ont amené la démonstration expérimentale qu'une autre maladie grave de l'homme et des animaux, le charbon intestinal, appelé aussi mycose charbonneuse intestinale, charbon alimentaire ou charbon interne, n'est pas une infection intestinale, comme avaient cru le démontrer, expérimentalement aussi, KOCH, LOEFFLER, GAFFKY et d'autres savants.

Mes expériences, désormais confirmées par d'autres chercheurs, ont au contraire démontré que les bactériidies charbonneuses, dans leur phase végétative, ne sont pas capables de franchir la barrière gastrique, car elles sont tuées immédiatement et digérées par le suc gastrique. Il est vrai que les spores, avalées, ne succombent pas au suc gastrique et atteignent, inaltérées, l'intestin, mais j'ai démontré qu'elles se trouvent dans l'impossibilité d'y germer et de s'y développer, principalement à cause de l'action inhibitoire exercée par le suc entérique sur les bactériidies et en outre par les conditions d'anaérobiose qui existent dans le canal digestif, où l'oxygène manque tout à fait et où il y a, au contraire, l'acide carbonique, poison puissant, comme on le sait, des bactériidies.

Par conséquent, les manifestations morbides et les altérations pathologiques de l'intestin que les auteurs allemands d'abord et tous les autres auteurs après admettaient comme relevant de l'action directe exercée sur la muqueuse digestive par les bactéri-

dies développées dans le canal intestinal, doivent, au contraire, être attribuées à une réaction locale spécifique, causée par les bactériidies qui atteignent la muqueuse intestinale seulement par la voie sanguine et s'entassent dans les capillaires des villosités, y causant des hémorragies, des infiltrations œdémateuses, des érosions plus ou moins étendues, produisant ce tableau typique anatomique de l'intestin qui avait toujours été considéré comme pathognomonique et presque spécifique d'un soi-disant charbon interne ou alimentaire.

12. — Auto-défense de l'appareil digestif contre les microbes pathogènes.

De l'ensemble de ces recherches expérimentales que nous avons faites, pendant ces dernières dizaines d'années, ressort aussi une conclusion à caractère général.

On doit considérer comme erronée l'opinion que le canal digestif comparable à un tube de bouillon dans lequel les microbes pathogènes rencontreraient souvent le milieu favorable pour leur multiplication indéfinie.

La plupart des fois on confond l'intestin grêle avec le gros intestin. Ce dernier est, en réalité, un réservoir authentique de microbes, comparable à un véritable cloaque.

Mais l'intestin grêle, dans des conditions normales, est, au contraire, très pauvre de germes et à jeun on peut le rencontrer tout à fait stérile.

Le suc entérique normal est doué d'une action nettement antibactérienne qui parvient d'une manière automatique à éteindre ou du moins à refréner, le long de l'intestin, de l'anneau pylorique à la valvule iléo-cæcale, toute multiplication exubérante de germes.

Seulement quand les parois intestinales, pour une cause quelconque, sont frappées d'un processus morbide ou donnent un suc entérique plus dilué ou altéré, l'action antibactérienne plus ou moins affaiblie et, par conséquent, incapable de jouer le rôle de défense que la nature lui a assigné.

Mais, dans ce cas aussi, la nature intervient par une défense indirecte. On sait que le colibacille est un hôte normal du canal digestif; il est un commensal qui accompagne toujours les animaux supérieurs dès la naissance jusqu'à la mort.

Dans les conditions normales il est inoffensif et on peut le considérer comme un simple saprophyte, qui atteint son maximum d'activité proliférative dans le gros intestin. Là il vit en symbiose permanente avec d'innombrables autres espèces bactériennes inoffensives qui, généralement, ne cultivent pas. Mais dans toutes

les circonstances où surviennent des altérations des parois intestinales, particulièrement de la portion du grêle, le pouvoir antibactérien des sécrétions entériques faiblit, de même que faiblit le pouvoir bactéricide de la salive dans certaines maladies générales. Dans ce cas le colibacille intestinal se réveille et commence de se multiplier d'une façon prodigieuse. Cette prolifération colibacillaire s'accompagne quelquefois d'une virulence du germe, ce qui peut même causer des accidents graves. Mais la prolifération des colibacilles dans l'intestin grêle présente un côté utile jusqu'ici insoupçonné. En effet, dans le contenu intestinal, où les colibacilles pullulent, ne peuvent pas s'implanter ni les vibrions cholériques, ni les bacilles typhiques, ni les bactériidies charbonneuse, ni peut-être d'autres microbes pathogènes. La présence des colibacilles et des produits de leur métabolisme rend le milieu entérique absolument contraire à la multiplication et à la vie de ces microbes.

13. — Traitement des entéropathies microbiennes : les purgatifs salins.

Mais de ces recherches expérimentales il ressort aussi une déduction intéressante au point de vue thérapeutique : celle de l'efficacité problématique et, par conséquent, de la probable inutilité de l'administration, dans un but curatif, des soi-disant désinfectants intestinaux.

Pour des raisons que j'ai déjà mentionnées, leur action ne pourrait s'exercer sur les microbes que l'on voudrait précisément frapper, ces germes, arrivés à l'intestin *a tergo*, c'est-à-dire à travers la circulation générale, se trouvent déjà nichés et bien protégés dans l'épaisseur des parois gastro-intestinales, surtout dans la sous-muqueuse, et dans les formations lymphatiques de l'appareil digestif.

Au lieu d'être utiles, les désinfectants pourraient, au contraire, endommager la muqueuse intestinale déjà malade, sans pouvoir frapper les microbes.

Dans les entéropathies microbiennes il ne s'agit pas du contenu bactérien de l'intestin, mais bien principalement et peut-être exclusivement, comme je viens de répéter tout à l'heure, des bactéries nichées dans la sous-muqueuse et dans les formations lymphatiques intestinales.

On doit donc expulser et éliminer les bactéries emprisonnées dans les tissus de ces organes entériques et qui constituent des complexes colloïdaux et des foyers toxémiques actifs.

Et puisque dans ces cas les bactéries arrivées par la circulation générale, au lieu d'être expulsées, restent arrêtées et cantonnées

dans la muqueuse intestinale par suite d'une probable altération des colloïdes qui constituent la muqueuse elle-même (et cette altération se traduit par un déplacement d'ions et une inversion du signe électrique des colloïdes), il faut bien admettre que la séparation et l'expulsion des bactéries auront lieu seulement après le rétablissement du signe électrique physiologique des colloïdes de la muqueuse, c'est-à-dire après le rétablissement du signe électrique égal à celui des bactéries.

C'est alors que pourraient intervenir les électrolytes des solutions salines purgatives, ces sels, en solution aqueuse, se dissocient dans leurs ions respectifs.

C'est ainsi que des électrolytes appropriés, pénétrant dans les tissus, peuvent rétablir la primitive constitution colloïdale de ces derniers qui reprennent, par cela, leur signe physiologique.

Ce sont les purgatifs salins qui, par leur mélange bien équilibré d'électrolytes, peuvent aider l'intestin à se débarrasser de son microbisme pariétal, comme je l'ai bien démontré dès 1926.

Le vrai mécanisme d'action de certaines eaux purgatives naturelles — dont l'usage multiséculaire résulte de la pratique de médecins et de savants renommés, dans ces maladies aiguës et chroniques de l'appareil digestif, auxquelles on reconnaît aujourd'hui le caractère d'entéropathies infectieuses — ne consiste pas, comme on l'a cru longtemps, dans un effet purement mécanique, détersif, évacuant.

Les effets bienfaisants indéniables des eaux purgatives naturelles ne relèvent pas d'un balayage du canal entérique et d'une simple expulsion de son contenu que l'on suppose devenu nuisible pour l'accumulation des bactéries ou de leurs poisons.

En effet, l'action bienfaisante de certaines eaux salines, spécialement de certaines eaux naturelles chlorurées-sodiques, se manifeste aussi sans qu'il soit nécessaire de provoquer le moindre effet purgatif.

Cette action bienfaisante doit être attribuée, au contraire — lorsque, bien entendu, on intervient tempestivement — à des combinaisons d'électrolytes avec des colloïdes de la muqueuse entérique, où se trouvent cantonnés les microbes. Ici ont lieu des modifications du signe électrique, par lesquelles il se vérifie une expulsion des microbes de la muqueuse entérique, étant donné que ces germes ont leur signe électrique propre, de même que l'ont leurs poisons qui sont de nature colloïdale.

C'est ainsi qu'ont lieu, à la fois, la démicrobisation et la désintoxication de la muqueuse intestinale, comme j'ai pu le vérifier expérimentalement chez les lapins.

C'est peut-être ce même mécanisme d'action qui entre en jeu dans

le traitement du choléra par la méthode de ROGERS, qui consiste en des injections intraveineuses abondantes de solutions hypertoniques, riches en chlorures de potassium de calcium et surtout de sodium (14,40 o/oo).

Comme on le sait, la méthode de ROGERS est employée couramment dans les Indes, et, ainsi qu'on l'affirme, avec des succès indéniables. De bons résultats ont été obtenus aussi, par son emploi, en Italie, lors de la dernière épidémie cholérique de 1911.

A présent, cette méthode constitue le seul moyen de traitement anticholérique sur lequel on peut quelque peu compter quand la maladie est déjà déclarée.

Maintenant, disons quelques mots d'autres méthodes de traitement.

Dans les entéropathies infectieuses, on a préconisé l'emploi de substances que l'on considère comme exerçant dans l'organisme une action plus ou moins bactéricide, comme l'urotropine et comme les produits colloïdaux, surtout si on les administre par voie intraveineuse.

A cet égard, la littérature récente est très riche en faits fort encourageants. Mais nous sommes encore loin d'être bien renseignés sur la valeur réellement pratique de ces agents médicamenteux.

14. — Sérothérapie et vaccinothérapie.

Dans le traitement des entéropathies infectieuses est, au contraire, indiquée la sérothérapie.

Les sérums antityphiques et antiparatyphiques, antidysentériques, anticolibacillaires et même anticholériques, employés précocement, se sont montrés utiles dans maintes circonstances. Malheureusement la pratique a montré que, contre les infections à caractère envahissant, bien rarement les sérums réussissent à exercer une action sur laquelle on puisse réellement compter. Par contre, la vaccinothérapie, malgré tout, apparaît comme un véritable progrès. Elle a fait sa preuve dans le traitement des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes.

Les données que l'on possède à cet égard démontrent que ces processus morbides, sous l'influence de la vaccinothérapie, acquièrent une allure moins grave et traînent moins longtemps; l'état des malades s'améliore rapidement, les rechutes et les complications deviennent plus rares, la diurèse augmente, les diarrhées subissent une influence favorable et la mortalité est réduite.

Mais aussi la vaccinothérapie doit être appliquée avec certaines règles, si l'on ne veut pas avoir des échecs.

On sait qu'un vaccin employé dans un but thérapeutique doit stimuler artificiellement l'organisme à la préparation de ses défenses immunitaires sans en affaiblir, au même temps, les pouvoirs défensifs déjà débilités et compromis.

L'organisme doit se montrer encore doué d'une suffisante résistance, pour être à même d'accomplir l'effort nécessaire pour déterminer la réaction défensive.

Pour ce motif, la vaccinothérapie active ne peut donner de résultats que quand l'organisme peut encore réagir. Outre cela, il faut envisager plusieurs autres éléments : la qualité du vaccin, ses doses, la voie d'introduction, le moment de l'emploi, etc., qui exercent une influence sur le résultat du traitement et par conséquent sur l'impression plus ou moins bonne qu'en reçoit le médecin traitant.

*
* *

Un progrès remarquable est la démonstration donnée par divers auteurs que, dans les infections typhiques et paratyphiques, on obtient les mêmes résultats par l'emploi de vaccins homologues ou spécifiques, et par des émulsions bactériennes aspécifiques, constituées de simples saprophytes, vaccins hétérologues ou même simples protéines et albumines hétérogènes.

Les résultats obtenus par la vaccination aspécifique dans la fièvre typhoïque ont amené à l'emploi des vaccins aspécifiques même dans le traitement d'autres entéropathies infectieuses.

De ce que nous avons dit sur la pathogénie de ces processus morbides à symptomatologie et siège entériques, aigus et chroniques, il ressort que l'emploi de vaccins, même aspécifiques et destinés à agir *à tergo*, à travers la circulation générale, dans toutes les entéropathies infectieuses, à étiologie connue ou inconnue, trouve ses indications logiques et précises. Malheureusement, nous avons bien peu de données sur les résultats de ces traitements aspécifiques.

Cependant, les succès signalés par quelques auteurs dans le traitement des entérites chroniques non spécifiques par la « tilothérapie » d'après WEINBERG, c'est-à-dire par des autovaccins préparés avec de simples dilutions des selles des malades, se présentent fort encourageants.

Ces autovaccins, constitués de germes intestinaux stérilisés au moyen de la solution de lugol et injectés sous la peau, sont non seulement faciles à préparer et tout à fait inoffensifs, mais, dans les cas relatés jusqu'à présent, ils ont exercé une action véritablement bienfaisante, surtout dans les entérites chroniques.

J'espère, par cet exposé sommaire des travaux de laboratoire et d'expériences au lit du malade, quoique encore un peu restreints, avoir esquissé d'une manière suffisamment claire nos nouvelles conceptions, non seulement à l'égard du processus pathogénique des principales maladies infectieuses dites intestinales, mais aussi à l'égard du mécanisme d'action de n'importe quel remède, qu'il soit de nature hydrothermal, pharmacologique ou biologique, préconisable dans le traitement des entéropathies, aiguës ou chroniques, d'origine microbienne.

**Remarques sur quelques souches de vibrions cholériques
isolés en Indochine et sur les variations
de leurs caractères sous l'influence du bactériophage,**

Par P. NOËL BERNARD et WANG LIANG.

Depuis l'isolement à El Tor, en 1905, par GOTSCHLICH, de vibrions présentant les caractères sérologiques de vibrions cholériques alors qu'aucune épidémie de choléra ne s'était manifestée au pèlerinage de la Mecque, la discussion sur les caractéristiques du vibron cholérique, agent pathogène authentique du choléra, n'est pas close.

Elle a provoqué sur l'identification de ce vibron et sa variabilité de nombreuses recherches dont nous ne saurions reproduire la bibliographie dans cette note succincte. Rappelons seulement l'étude récente de W. DOOREMBOS (1) *Sur la symbiose du vibron cholérique avec le bactériophage et la reproduction expérimentale des variations des vibrions cholérigènes*. Sa conclusion pose, dans leur ensemble, les problèmes discutés à l'heure actuelle sur le diagnostic bactériologique du vibron cholérique et détermine une cause importante de ses variations. Il paraît intéressant de rechercher si les résultats obtenus à Alexandrie s'étendent aux germes isolés dans les diverses régions où le choléra sévit à l'état endémo-épidémique. C'est ce que nous nous sommes proposé d'examiner en ce qui concerne seize souches de vibrions cholériques isolés en Cochinchine.

CRENDIROPOULO, conclut W. DOOREMBOS, a dit, en ce qui

(1) W. DOOREMBOS. *Le phénomène de l'hémato-agglutination par le vibron cholérique*, Leyde, 1931; *Etude sur la symbiose du vibron cholérique avec le bactériophage*, Alexandrie. *Soc. des publications égyptiennes*, 1932; *Annales Institut Pasteur*, Paris, 1932.

concerne les vibrions isolés par lui des cas cliniques de choléra :
 « Nous avons vu des vibrions qui perdaient petit à petit et à vue
 « d'œil leur pouvoir d'être agglutinés; nous avons pu constater
 « sur le même cadavre la présence de vibrions agglutinants,
 « exclusivement dans une partie de l'intestin, tandis que l'autre ne
 « renfermait que des non agglutinants; nous avons trouvé chez
 « des porteurs des vibrions agglutinants aux premiers examens et
 « des non agglutinants aux autres examens consécutifs; nous
 « avons pu séparer chez le même individu, à quelques jours
 « d'intervalle ou en même temps, des vibrions hémolysants et non
 « hémolysants, donnant la réaction du rouge ou ne la donnant pas,
 « déviant et ne déviant pas le complément. Il est difficile de sup-
 « poser que tous ces vibrions appartiennent à des races distinctes
 « qui existaient côte à côte ou se remplaçaient au caprice du
 « hasard.

« En résumant le résultat de mes propres expériences, je conclus
 « qu'il est possible (et ceci par l'intermédiaire du bactériophage de
 « d'HÉRELLE) de transformer *in vitro* le vibron agglutinable en un
 « vibron non agglutinable, un vibron non hémolytique en un
 « vibron hémolytique, un vibron donnant une réaction d'indol
 « faible en un vibron donnant une réaction d'indol forte; d'isoler
 « de la même souche des vibrions agglutinables et non aggluti-
 « nables, hémolytiques et non hémolytiques. »

*
* *

Dans l'étude des vibrions cholériques indochinois, il convenait de s'assurer tout d'abord que ces souches étaient pures de toute souillure par le bactériophage et qu'elles répondaient aux caractères généralement admis des vibrions cholérigènes authentiques.

Souches indochinoises. — Ces seize vibrions ont été isolés (1) à l'Institut Pasteur de Saïgon en 1931.

Morphologiquement, ils se présentent sous le même aspect : vibrions de 2 μ . de long sur 0 μ . 5 de large en moyenne, munis d'un seul cil à une extrémité. Ils présentent la même mobilité.

En bouillon ordinaire et en eau peptonée, ils donnent un trouble uniforme léger et un voile épais de surface après 24 ou 48 h.

Sur gélose inclinée, les colonies sont grasses, bleutées, rondes à contour très net, transparentes.

(1) Nous remercions MM. MESNARD et SOUCHARD qui ont bien voulu nous les envoyer.

En gélose profonde, ils poussent sur toute la hauteur du tube, avec quelques différences dans le nombre des colonies développées.

Ils ne coagulent pas le lait.

Ils ont montré la même propriété d'acidifier sans production de gaz l'eau peptonée additionnée de mannite, glucose, maltose, lévulose, saccharose.

Dix souches acidifiaient légèrement l'eau peptonée lactosée, six souches ne l'acidifiaient pas.

Tous donnent la réaction indol-nitreuse.

Ils ont un pouvoir protéolytique accentué sur la gélatine et le sérum de cheval coagulé.

Au point de vue de l'hématolyse, aucun d'entre eux ne provoque l'hémolyse des globules rouges de cheval, de mouton et de cobaye.

Quatorze souches sur seize donnent la réaction d'hémo-agglutination mise en lumière par W. DOOREMBOS.

L'agglutination a été pratiquée avec trois sérums agglutinant à 1 pour 4.000, l'un dû à l'obligeance du docteur SALIMBENI, l'autre mis à notre disposition par le docteur DOOREMBOS, le troisième préparé par nous avec la souche n° 1313 de Saïgon. L'action agglutinante de ces trois sérums a été concordante : taux de 1 pour 4.000 pour huit souches, 1 pour 2.000 pour trois souches, 1 o/oo pour cinq souches.

La lyse transmissible a été recherchée avec un bactériophage de l'Assam que le docteur DOOREMBOS a bien voulu nous confier. Cinq souches ont donné une lyse totale, huit souches une lyse très nette suivie d'une culture secondaire rapidement envahissante, trois une lyse incomplète.

Aucune d'entre elles ne présentait à l'origine de lyse spontanée, de plages claires dans les cultures sur gélose inclinée, ni de formes irrégulières ou à encoches des colonies nettement séparées les unes des autres.

En raison de l'importance qui a été donnée dans les discussions au pouvoir hématolytique du vibron cholérique, nous avons contrôlé nos souches indochinoises non hématolytiques par l'examen de quinze souches de Syrie, dues à l'obligeance du docteur SALIMBENI, et à six souches reçues d'Alexandrie, en utilisant le même matériel de recherche.

Sur les quinze souches de Syrie, trois n'ont hémolysé aucune espèce de globules, quatre hémolysaient uniquement les globules de cobaye, cinq les globules de cheval, de mouton et de cobaye.

En ce qui concerne les souches reçues d'Alexandrie, notre observation concorde avec les résultats publiés par le docteur DOOREMBOS.

Trois souches de Syrie RAK, THF, SM sont agglutinables; elles donnent la réaction d'hémo-agglutination; elles n'hémolysent pas les globules de cheval, de mouton, et hémolysent les globules de cobayes.

Les souches 6, 47, 70 sont des vibrions de Tor agglutinables et fortement hémolytiques pour les globules de cheval, mouton et cobaye.

En résumé, les seize souches indochinoises, qui ne présentent que de légères différences portant sur le degré d'intensité des caractères classiques du vibron cholérique, doivent être considérées comme des souches pures de ce germe, agglutinables, non hémolytiques, sensibles au bactériophage. Elles se prêtent donc très favorablement aux essais de variations sous l'influence du bactériophage.

*
* *

La souche n° 1313 de vibron cholérique est ensemencée sur douze tubes d'eau peptonée de 25 cm³. Dans six de ces tubes est ajoutée une goutte de bactériophage par tube. La culture part dans ces six tubes et dans les six témoins avec la même activité. Entre 6 et 8 h. après l'ensemencement, les six tubes contenant le bactériophage s'éclaircissent et ne tardent pas à devenir tout à fait limpides tandis que les six témoins montrent une culture normale.

De 24 à 48 h. plus tard, des cultures secondaires apparaissent dans les tubes lysés. Sur chaque tube est prélevée une anse de culture qui est ensemencée sur des tubes de gélose gélatine.

24 h. plus tard, la culture ainsi obtenue est étudiée comparative-ment avec la culture pure.

La souche pure agglutine à 1 pour 4.000 après 2 h. d'étuve et donne l'hémo-agglutination avec les globules de cheval, de mouton, de cobaye; elle est très sensible au bactériophage.

La souche souillée de bactériophage n'agglutine qu'à 1 pour 500 après 24 h. Elle donne l'hémo-agglutination avec les globules de cheval, de mouton, de cobaye. Une goutte de bactériophage ne produit plus qu'une lyse partielle, très rapidement suivie de l'apparition d'une culture secondaire. Ces variations s'accompagnent de modifications dans les caractères cultureux. Les cultures en bouillon et en eau peptonée sont moins abondantes, le voile moins développé; sur gélose, les colonies sont plus sèches, moins transparentes, parfois plissées; le pouvoir protéolytique est diminué.

Une série de passages est faite, en gélose-gélatine, à intervalles de 24 h., en partant de la souche souillée par le bactériophage, en bouillon.

Au premier passage, les modifications résultant de la contamination par le bactériophage restent les mêmes. Du deuxième au cinquième passage, l'agglutination, nulle au cours des premières heures, remonte à 1 0/00 après 24 h. Au sixième passage, elle atteint 1 pour 2.000 après 24 h. Au septième passage, 1 pour 2.000 après 2 h., 1 pour 4.000 après 24 h. Après le septième passage, les caractères de la souche pure ont entièrement réapparu.

Si, à partir du septième passage et des suivants, la souche ainsi épurée est à nouveau souillée par le bactériophage, les modifications observées au cours de la première expérience se reproduisent.

L'isolement sur les sept premiers tubes en gélose-gélatine de colonies ayant conservé une forme absolument normale montre qu'il existe dans la même culture des colonies pures et des colonies modifiées. Au cours des passages successifs, les colonies pures se développent plus rapidement que les colonies souillées et reconstituent après un minimum de sept passages la culture primitive. Il n'est pas douteux que la nature de la souche pure d'origine et l'activité du bactériophage doivent produire des écarts très sensibles dans le nombre de passages nécessaires pour reconstituer la culture pure de départ.

*
* *

Il était à prévoir que tous les vibrions cholériques ne réagiraient pas uniformément sous l'action du bactériophage. Sur les seize souches indochinoises, quatre n'ont présenté aucune modification du taux d'agglutination; pour deux d'entre elles, il a fléchi de 1 pour 4.000 à 1 pour 2.000 après 24 h.; pour trois autres, à 1 0/00, pour une autre à 1 pour 500; pour les six dernières, l'agglutination a été nulle. Les autres modifications observées dans la première expérience se sont produites dans des proportions correspondantes. Notamment, le pouvoir protéolytique est resté normal pour six vibrions, la liquéfaction de la gélatine et du sérum a été retardée et plus faible pour cinq autres; elle a été nulle pour les six derniers. Il suffit qu'un certain nombre de germes soient susceptibles de subir ces variations pour que l'importance de l'action du bactériophage reste acquise.

*
* *

On sait l'importance qu'a revêtu la réaction d'hématolyse pour le diagnostic du vibron cholérique authentique depuis l'isolement par GOTSCHLICH en 1905 des vibrions de Tor, retrouvés en 1930-1931 par le docteur DOOREMBOS dans les mêmes conditions épidémiolo-

giques. Ce savant a montré qu'il est possible, par l'intermédiaire du bactériophage de d'HÉRELLE, de transformer un vibron non hémolytique en vibron hémolytique.

Dans une note ultérieure, nous étudierons les modifications de l'hémo-agglutination, de l'hématolyse et de l'hémo-digestion de nos vibrions indochinois sous la même influence.

CONCLUSION

En partant de souches de vibrions cholériques authentiques, W. DOOREMBOS a reproduit expérimentalement, *in vitro*, par l'intermédiaire du bactériophage de d'HÉRELLE, des variations se rapportant à deux caractères essentiels du diagnostic bactériologique, l'agglutinabilité et l'hématolyse, ainsi qu'à un certain nombre d'autres caractères : pouvoir protéolytique, production d'indol, aspect des cultures sur les milieux usuels.

Parmi les causes probablement multiples qui interviennent pour faire apparaître, sur un même cadavre ainsi que l'a montré CRENDIROPOULO, des vibrions en apparence très différents les uns des autres, le bactériophage se révèle comme un facteur très actif, quelle que soit d'ailleurs sa nature exacte sur laquelle l'accord n'est pas fait.

Les conclusions de W. DOOREMBOS, importantes au point de vue biologique, présentent en outre un grand intérêt pratique au point de vue épidémiologique et en particulier pour la recherche des porteurs de germes.

Cette première note confirme, pour les vibrions cholériques d'Indochine, les résultats obtenus à Alexandrie en ce qui concerne les modifications que peuvent présenter l'agglutinabilité, les caractères de culture et le pouvoir protéolytique. Elle sera complétée ultérieurement par l'étude de l'hémo-agglutination, l'hématolyse et l'hémo-digestion dans les mêmes conditions d'expérience.

Discussions sur les vibrions cholériques.

M. G. ABT. — Je désire connaître si M. SANARELLI croit que le mécanisme pathogénique de l'infection vibrionienne chez les animaux et chez l'homme — qu'il a mis en évidence par ses expériences — est de nature spécifique. Dans ce cas, croit-il qu'on aurait la possibilité, par des expériences analogues aux siennes, de démontrer la spécificité de certains vibrions, comme par exemple ceux d'El Tor, sur la nature cholérigène desquels on a tant discuté sans réussir à un accord définitif.

M. SANARELLI. — Je ne crois pas qu'on puisse, au moyen d'expériences chez les animaux, résoudre les vieilles questions de spécificité des vibrions que l'on isole parfois, dans la Station Sanitaire d'El Tor, des déjections de pèlerins qui reviennent des lieux saints de l'Hedjaz. On sait, avant tout, que les incertitudes diagnostiques soulevées sur ces vibrions ne dérivent point de l'absence de leurs caractéristiques et de leurs réactions sérologiques spécifiques. Par exemple les fameux vibrions d'El Tor isolés en 1905 par Gotschlich des déjections de pèlerins morts de dysenterie dans la Station d'El Tor — vibrions dont la nature a été débattue pendant maintes années — présentaient toutes les réactions spécifiques des vibrions cholériques. Le doute soulevé sur leur rôle étiologique était déterminé par le fait que les pèlerins provenaient de la Mecque, où alors le choléra n'existait pas.

Or, on doit remarquer que les expériences chez les animaux ne pourraient être, à ce propos, décisives. En effet, on sait que des vibrions cholériques authentiques, isolés d'infections humaines, même très graves, peuvent être inoffensifs pour les cobayes. D'un autre côté, on a aussi démontré que des souches vibrioniennes, isolées de cholériques légers, peuvent, au contraire, présenter une très grande virulence.

De toute façon, je crois que l'entérotropisme constitue un caractère commun à tous les vibrions, même aux pseudo-cholériques.

Je me souviens que ASCIONE, de Naples, en étudiant chez les cobayes l'action pathogène d'un vibron pseudo-cholérique isolé en 1923 d'un puits de Casamiciola, a constaté chez ce microorganisme un entérotropisme tout à fait égal à celui que l'on observe chez les vibrions cholériques authentiques. ASCIONE, avec son vibron de Casamiciola, a répété chez les cobayes les expériences que j'avais déjà faites avec des vibrions cholériques authentiques et il arriva à des conclusions analogues.

Le phénomène de l'épithallaxie vibrionienne, quoique très caractéristique, n'a pas non plus une valeur strictement spécifique. En effet, ZDRODOWSKI a réussi à reproduire ce phénomène chez les lapins et, le premier, il l'a désigné par mon nom. Il a employé divers antigènes préparants et déchainants et mêmes homologues ; par exemple il préparait et déchainait avec les seuls antigènes colibacillaires. De même les expériences de GRATIA et LINZ ont été à cet intéressant phénomène d'allergie, très analogue au choc anaphylactique, tout caractère de spécificité véritable.

Le problème du rôle pathogénique des vibrions que l'on isole de temps en temps à El Tor, ne peut donc être résolu, au moins à présent, avec les seules expériences sur les animaux de laboratoire. Il faut se baser principalement sur les réactions sérologiques et sur

les critères épidémiologiques, en tenant compte, cependant, que, même d'après les observations les plus récentes, les vibrions isolés des déjections de porteurs ne semblent avoir jamais donné lieu à une transmission, à distance, du choléra. L'agent principal de diffusion du choléra a toujours été le convalescent et non le porteur.

M. F. MESNIL. — Je désirerais savoir si mon ami le professeur SANARELLI a remarqué le phénomène de l'entérotropisme aussi à l'égard de certains vibrions pathogènes, dont les caractères morphologiques s'éloignent quelque peu des caractères classiques, comme par exemple le vibron dit de Massaouah, ou qui, comme le *Vibrio Metchnikowi*, n'ont aucun rôle dans l'étiologie du choléra humain. Il serait fort intéressant d'éclaircir, par des expériences chez les animaux, le caractère cholérigène du vibron de Massaouah qui, dans le passé, a donné lieu à beaucoup de doutes et de discussions.

M. SANARELLI. — Le désir du professeur MESNIL est tout à fait justifié. Malheureusement le vibron de Massaouah, que l'on pouvait jadis trouver dans tous les laboratoires, est devenu aujourd'hui introuvable. On peut le considérer, depuis 40 ans de son isolement, comme perdu. Je dirai encore qu'il a été parfois identifié à tort avec un autre vibron isolé lui aussi en 1890, et appelé vibron de Ghinda, parce qu'il provenait d'un puits situé dans une localité de ce nom près de Massaouah, en Erythrée.

Mais sur la nature cholérigène du vibron filamenteux de Massaouah aussi bien que de celui en virgule de Ghinda, ne subsistent plus de doutes. Le premier, comme je l'ai déjà dit, a été isolé par le professeur PASQUALE, des déjections d'un Européen mort de choléra à Massaouah pendant la petite épidémie de choléra qui, en 1890, sévit en Erythrée. En ce qui concerne le vibron de Ghinda, que quelques auteurs ont cru de nature hydrique et par conséquent non cholérigène, la question a été résolue par FERMI, de Sassari.

Cet auteur, dans l'été de 1894, avec une culture du vibron de Ghinda que je lui avais donnée, réussit à reproduire à Rome, expérimentalement, un cas de choléra authentique chez un volontaire qui avait ingéré le vibron. La culture que j'avais donnée à FERMI, je l'avais reçue peu avant et directement du professeur PASQUALE.

En ce qui concerne le vibron aviaire, l'expérience suggérée par le professeur MESNIL serait fort intéressante, car il s'agirait d'un vibron qui n'a aucun rôle dans l'étiologie du choléra. Il a été, en effet, isolé en 1887 par GAMALEÏA, du sang de poules mortes de septicémie avec retentissement gastro-entérique.

Il est vrai cependant que, d'après les expériences de METCHNI-

KOFF, en 1893, le vibron de GAMELEÏA n'est pas pathogène pour l'homme. Il serait toutefois intéressant de faire une série d'expériences suivant l'avis de M. MESNIL. Mais la réalisation de celles-ci n'est possible que si l'on trouve, dans quelque laboratoire, ce vibron aviaire encore doué de son activité pathogène.

Essai de prophylaxie en Afrique Equatoriale Française des dysenteries bacillaires par la toxine formolée,

Par G. BOUFFARD et M. VAUCEL.

La dysenterie bacillaire est beaucoup plus répandue en Afrique qu'on ne le croit. Les militaires en campagne de guerre et les travailleurs employés à l'exécution des grands travaux d'utilité publique lui ont toujours payé un lourd tribut, aussi bien dans l'Afrique du Nord que dans les régions tropicales et équatoriales. La construction des voies ferrées de l'Afrique Occidentale Française n'a été réalisée qu'au prix de lourdes pertes du fait de cette affection. On ne pouvait donc être surpris de la voir s'abattre sur les équipes de travailleurs qui s'égrénaient tout le long de la voie en construction du chemin de fer Congo-Océan. Elle allait s'y manifester plus ou moins violemment selon la nature du sol, le resserrement des cantonnements dans les régions montagneuses, la densité des équipes. En frappant des races primitives, ignorant tout de l'hygiène la plus élémentaire, elle allait par son mode de transmission surtout interhumain trouver des conditions idéales de diffusion. L'application stricte des mesures habituelles de prophylaxie, désinfection, surveillance de l'eau et de l'alimentation, déparasitation, etc., demeurerait sans effet.

Aussi, la verra-t-on s'inscrire pour un quart dans le pourcentage total des décès. Le même taux est d'ailleurs signalé dans l'histoire des épidémies qui ont frappé nos troupes au moment de la conquête de l'Algérie ainsi que dans les statistiques médicales des grandes collectivités ouvrières africaines.

Les recherches entreprises par l'Institut Pasteur de Brazzaville nous ont définitivement fixés sur la nature de ces dysenteries aiguës évoluant en Afrique Equatoriale Française soit chez les travailleurs venant des zones de recrutement et séjournant quelques semaines dans les camps d'entraînement avant de rejoindre les chantiers du chemin de fer Congo-Océan, soit chez les sédentaires de la forte agglomération de Brazzaville. Elles ont mis en évidence le rôle

important que jouait le bacille de SHIGA, s'adjugeant plus du tiers des décès (1).

La nature bacillaire de ces dysenteries était donc indéniable; il fallait en orienter la prophylaxie vers la recherche d'un procédé de vaccination conférant une solide immunité à tous ceux qui seraient appelés à vivre dans les conditions habituelles où l'on voit apparaître la maladie.

L'expérience ayant maintes fois prouvé que les injections répétées de bacilles tués ne donnaient que de médiocres résultats, il importait de s'engager dans une autre voie. L'on choisit celle que venaient de faire connaître RAMON et ZOELLER, conférant une immunité solide contre la diphtérie par l'injection sous-cutanée de la toxine atténuée par le formol. On s'y engagea sans hésiter et dès 1925 on commençait à vacciner avec une toxine dysentérique formolée fabriquée à l'Institut Pasteur de Paris par DUMAS. On se servit en 1930, concurremment avec la toxine formolée de Paris, d'une toxine formolée fabriquée par l'Institut Pasteur de Brazzaville avec des souches de SHIGA isolées sur place.

Il paraît difficile de se prononcer sur les résultats obtenus au cours de ces premiers essais. Ils n'ont certes pas arrêté la maladie, et surtout la dysenterie à SHIGA, puisqu'elle sévissait encore sévèrement sur les chantiers en juin, juillet, août et septembre 1931, frappant aussi bien les vaccinés que ceux qui ne l'étaient pas. Il faut reconnaître que l'on n'avait pas observé au cours de ces vaccinations les délais rigoureux imposés entre chaque injection par les inventeurs de ce procédé d'immunisation. De 1925 à 1930, les injections furent faites à des intervalles irréguliers, n'excédant jamais 15 jours. Or, RAMON et ZOELLER affirment que l'immunité conférée par l'anatoxine diphtérique n'est réellement solide que si les injections sont faites à trois semaines d'intervalle. Aussi avant de souscrire à la faillite définitive de la vaccination antidysentérique dans le Mayumbe, avons-nous voulu reprendre l'expérience en tenant compte de l'intervalle obligatoire des trois semaines entre chaque piqûre.

Pour ne pas immobiliser trop longtemps à Brazzaville les travailleurs, on continuait comme par le passé à faire procéder à Bangui à la première injection de 1/2 cm³ de toxine formolée, pratiquée à une date calculée approximativement, de façon à ce que la deuxième piqûre soit faite dans la semaine suivant l'arrivée à Brazza-

(1) Dysenterie bacillaire en Afrique Equatoriale Française par SICÉ et BOISSEAU. *Société de Pathologie Exotique*, avril 1930.

Dysenterie bacillaire à Brazzaville pendant l'année 1930, par VAUCEL et BOISSEAU. *Société de Pathologie Exotique*, avril 1931.

ville. De la sorte, le séjour au camp n'excéderait pas quatre à cinq semaines, correspondant à la période habituelle de l'entraînement au travail. La troisième et dernière piqûre précéderait d'une semaine le départ pour le Mayumbe.

Commencée en juillet 1931, la vaccination n'a jamais été interrompue. Sous notre contrôle elle s'est poursuivie au rythme habituel sans gêne pour les besoins en main-d'œuvre. De juillet 1931 à juillet 1932 aucun travailleur n'est entré dans le Mayumbe sans avoir été préalablement soumis à une vaccination correcte.

La toxine formolée employée a été en majeure partie celle préparée par l'Institut Pasteur de Brazzaville. On a eu recours en mars 1932 à de la toxine formolée fabriquée par DUMAS à l'Institut Pasteur de Paris. Sur un total de 6.000 vaccinés, plus de 5.000 l'ont été avec celle préparée à Brazzaville.

ÉTUDE BACTÉRIOLOGIQUE ET PRÉPARATION DE LA TOXINE FORMOLÉE

Les recherches bactériologiques en Afrique Equatoriale Française concernant la dysenterie bacillaire ne remontent qu'à quelques années.

L'affection fut soupçonnée en 1910 par AUBERT lors d'une épidémie dans la région de M'Bimou, mais ne donna pas lieu alors à des examens de laboratoire.

En 1922, LEFROU, opérant à Mouyondzi, isola par coprocultures en boîte de PETRI lactosées-tournesolées, des « colonies bleues » dont l'identification ne fut pas poursuivie.

En 1926, à Mayouadi, sur les chantiers du chemin de fer Congo-Océan, au cours d'une épidémie meurtrière, LEFROU cultiva à nouveau quelques souches qui furent classées, d'après leurs réactions biochimiques, étudiées à l'Institut Pasteur de Brazzaville, dans le groupe HISS-FLEXNER. Mais l'absence de réactions d'agglutination par les sérums anti, ne permit pas d'affirmer alors le diagnostic de dysenterie bacillaire.

En 1928 seulement, à Brazzaville, SICÉ avec la collaboration de l'un de nous, puis celle de BOISSEAU, réussit à identifier pour la première fois les bacilles dysentériques en A. E. F. Depuis lors, l'Institut Pasteur de Brazzaville a mis en évidence, à côté du B. de SUGA, les divers bacilles atoxiques HISS, FLEXNER, STRONG, SCHMITZ, Saïgon.

En 1930, l'affection fut rencontrée pour la première fois chez l'Européen.

Les coprocultures ont toujours été pratiquées sur plaque de gélose lactosée-tournesolée, après examen microscopique direct d'une parcelle de glaire sanguinolente. Cet examen préalable ren-

seignait sur la présence éventuelle de parasites, l'importance de la leucocytorrhée et de la flore microbienne. •

a) Nous avons pu nous convaincre ainsi de l'extrême rareté de l'amibiase à Brazzaville, tant sur les travailleurs du chemin de fer, que dans la population urbaine, et jamais un seul cas de dysenterie associé, amæbo-bacillaire, n'a été rencontré.

b) L'existence d'une leucocytorrhée exclusive ou très abondante garde toute sa valeur diagnostique, confirmée par les résultats de la coproculture ultérieure.

c) La présence d'une flore microbienne abondante et variable permet rarement l'isolement des colonies de bacilles dysentériques, malgré le lavage des glaires en eau physiologique.

L'ensemencement pratiqué dans ces conditions est le plus souvent négatif, mais ne suffit cependant pas pour infirmer le diagnostic de dysenterie bacillaire. Il est indispensable de renouveler l'examen, et nous avons souvent observé, à quelques heures d'intervalle, deux selles dont l'aspect microscopique diffèrait énormément au point de vue de l'abondance de la flore microbienne. Les glaires les plus stériles seront alors ensemencées avec le maximum de succès.

La persistance même d'un grand nombre de germes ne doit pas faire renoncer au diagnostic, mais laisse supposer une atteinte déjà ancienne qu'il sera difficile de prouver par la coproculture, et que, seule, la séroagglutination révélera dans les jours suivants. -

Il faut également se méfier de l'immobilité des bacilles observés à l'examen direct. Elle tient souvent davantage à l'ancienneté d'émission des selles apportées au laboratoire qu'à la nature dysentérique des germes.

Nous avons, en général, procédé de la façon suivante pour la pratique des coprocultures :

Après examen direct de la selle apportée au laboratoire pour diagnostic, les malades suspects étaient invités à déféquer, à l'hôpital, dans un récipient stérile en présence d'un médecin ou d'un infirmier du laboratoire. La selle ainsi émise, rapportée en hâte, était alors ensemencée après contrôle microscopique rapide.

Le meilleur moment d'ensemencement et de mise à l'étuve nous a paru être dans la soirée, vers 17 h. Les boîtes contrôlées le lendemain matin à 8 h., montraient alors des colonies nettement isolées et dont le repiquage était facile pour identification.

Dans ces conditions, il a été obtenu en 1929 : 58 o/o de résultats positifs, en 1930 : 76 o/o, en 1931 : 60,6 o/o et 80 o/o pour les six premiers mois de l'année 1932.

Ont été considérés comme négatifs, tous les ensemencements fournissant colibacilles divers, *B. proteus*, *B. fecalis*...

Le pourcentage des bacilles de SHIGA, isolés à Brazzaville, par

rapport aux bacilles atoxiques était de 37 o/o en 1929, 44,1 o/o en 1930 et 1931, et seulement de 27,2 o/o en 1932 (6 premiers mois).

Le bacille de SHIGA qui servit à la préparation de la toxine dysentérique formolée fut isolé en janvier 1931 d'un cas de dysenterie rapidement mortelle chez un Européen.

A l'isolement, la souche tuait le lapin à la dose de 0 cm³ 5 de culture en bouillon de 24 h. (paralysie au 3^e jour, mort au 4^e jour). La virulence contrôlée périodiquement, se maintenait égale plus d'une année après.

Les coprocultures ultérieures ne permirent pas d'isoler un germe plus pathogène.

La toxine dysentérique a été obtenue à l'Institut Pasteur de Brazzaville avec la collaboration du docteur BOISSEAU, puis du docteur SALEUN, selon la technique indiquée par DUMAS, RAMON et SAÏD BILAL (1), et par RENÉ PATAY dans sa thèse (Paris, 1926) inspirée par DUMAS.

Nous avons cependant été singulièrement gênés par l'impossibilité d'acquérir à Brazzaville la viande de veau fraîche qui fournit le meilleur bouillon d'ensemencement. Nous avons dû nous contenter d'utiliser le bouillon LIEBIG, sans nous dissimuler qu'il était difficile d'obtenir dans ces conditions un produit très toxique.

Le bouillon, contenant 25 o/oo de peptone CHAPOTEAUT, était alcalinisé au pH 8,4, réparti par litre dans des récipients offrant une large surface d'aération, puisensemencé largement avec une culture jeune de bacilles de SHIGA. Après séjour de deux semaines à l'étuve à 37°, la culture était filtrée sur papier préparé à la terre d'infusoires, puis sur bougie L2 ou L3.

Le filtrat obtenu, injecté dans la veine auriculaire d'un lapin de 2 kg. 500 environ, tuait l'animal à la dose de 1 cm³ d'une dilution à 1/25 en moyenne. Quelques échantillons ont amené la mort des animaux d'expérience à la dilution de 1/35, rarement au 1/40. Le filtrat n'a pas été éprouvé au delà, mais nous pensons ne pas avoir atteint une toxicité supérieure, en raison de la composition du milieu, et aussi à cause de la lenteur relative des filtrations sous pression, due à une installation défectueuse.

Les animaux inoculés présentaient dès le surlendemain de l'injection une diarrhée abondante bientôt suivie de paralysie. La mort survenait généralement le 5^e jour.

Les quelques filtrats éprouvés au 1/10 ou au 1/15 ont tué le

(1) DUMAS, RAMON et SAÏD BILAL. Les propriétés immunisantes de l'anatoxine dysentérique. *C. R. Académie des Sciences*, CLXXXI, 27 juillet 1925, p. 198; Anatoxine dysentérique. *Annales Institut Pasteur*, 1926, XL, p. 134.

lapin en moins de 24 h.; la toxine trop diluée, par contre, n'a produit parfois qu'une diarrhée abondante et un amaigrissement marqué, sans occasionner la mort. Nous avons observé ainsi, à deux ou trois reprises, chez le lapin, une véritable cachexie qu'il était impossible de ne pas rapprocher de ces cas d'amaigrissement considérable constatés à la même époque chez des malades indigènes rapatriés, après dysenterie, des chantiers de travail.

Cette toxine, formolée à 6 0/00, était ensuite placée à l'étuve à 37° pendant un mois.

Injectée alors au lapin, à la dose de 1/2 cm³ et 1 cm³ à 8 jours d'intervalle, elle protégeait l'animal, après une quinzaine, contre 2 ou 3 doses mortelles de culture en bouillon de bacilles de SHIGA.

Pendant l'année 1931, l'Institut Pasteur de Brazzaville prépara et fournit la totalité des doses de toxine dysentérique formolée nécessaires à la vaccination des travailleurs indigènes. En 1932, l'on eut recours, en outre, aux filtrats n° 20 et n° 21 préparés à l'Institut Pasteur de Paris par DUMAS qui depuis plusieurs années n'a pas cessé de s'intéresser à la dysenterie bacillaire en A. E. F. et a fourni en particulier plusieurs lots d'« anatoxine », qui auraient mérité de faire l'objet d'une expérimentation plus précise.

Le filtrat n° 20, préparé à Paris au laboratoire de DUMAS, en novembre 1930, tuait un lapin de 2 kg. 500 à la dose de 1 cm³ d'une dilution à 1/150. Après formolisation et séjour d'un mois à l'étuve à 37°, l'injection intraveineuse de 5 cm³ provoquait encore la mort de l'animal au 3^e jour, avec œdème du cæcum.

Le filtrat n° 21, légèrement moins toxique, était cependant mortel pour le lapin à la dilution à 1/100 (1 cm³ intraveineux). Au 30^e jour d'étuve, après formolisation à 6 0/00, 10 cm³ intraveineux amenaient la mort de l'animal.

Ces deux filtrats étaient donc environ 5 fois plus toxiques que ceux préparés à Brazzaville. Leur pouvoir vaccinant, après vieillissement et formolisation, était aussi plus accusé, et au moment de leur préparation, ils protégeaient le lapin contre l'injection ultérieure de 10 doses mortelles de bacilles de SHIGA.

Devant l'impossibilité d'obtenir à Brazzaville des filtrats aussi toxiques, nous avons été amenés à réduire, pour certains échantillons locaux, la dose de formol à 4 0/00, sans autre inconvénient qu'une réaction locale assez accusée.

L'injection aux travailleurs indigènes des toxines formolées préparées à Paris, fut également suivie de gonflements et empâtements locaux légèrement douloureux, et surtout accusés au moment de la réception des filtrats à Brazzaville.

Ces toxines formolées n° 20 et n° 21 éprouvées à l'Institut Pasteur de Brazzaville en juin-juillet 1932, 18 mois après leur prépa-

ration, vaccinaient le lapin contre 3 doses mortelles de bacilles de SHIGA.

Le fait que l'injection intraveineuse de 5 cm³ (n° 20) et 10 cm³ (n° 21) de filtrat vieilli et formolé était encore mortelle pour le lapin rend compte suffisamment de la difficulté de transformation en anatoxine vraie des filtrats de culture de bacilles de SHIGA.

Cette difficulté, d'une part, un pouvoir protecteur pour les animaux de laboratoire sensiblement moins accusé, d'autre part, différencient nettement la toxine dysentérique formolée, de l'anatoxine diphtérique.

APPLICATION DE LA MÉTHODE CHEZ L'HOMME

L'injection a été faite à l'épaule, à la hauteur de l'épine de l'omoplate, aux doses successives de 0 cm³ 5, 1 cm³ et 1 cm³ 5. La toxine formolée de Brazzaville donne de faibles réactions locales lorsqu'elle est formolée à moins de 6 o/o. Formolée à ce dernier taux, elle n'est suivie d'aucune réaction locale ou générale. Avec la toxine formolée de DUMAS, on observe parfois de la diarrhée pendant 48 h. ; les réactions locales, douleurs scapulaires et œdème dans la région d'inoculation, furent quelquefois assez accusées pour rendre le membre supérieur indisponible pendant 5 à 6 jours. On n'observe jamais d'abcès, ni de réaction inflammatoire, évoluant vers le phlegmon. On peut donc tenir le procédé comme absolument inoffensif, que le produit soit préparé avec des bacilles de SHIGA isolés à Brazzaville, ou de provenance européenne, qu'il soit employé aux doses anciennes : 1/2 cm³, 1 cm³, 1 cm³ 1/2, ou aux doses renforcées nouvellement appliquées depuis 4 mois : 1 cm³, 1 cm³ 1/2, 2 cm³.

La toxine formolée a toujours été injectée seule sans association avec des vaccins chauffés. On a pu cependant, sans déclancher la moindre réaction fébrile, injecter le matin 2 centicubes d'un vaccin antipneumococcique préparé avec des souches locales et le soir 1 cm³ 1/2 de toxine formolée.

RÉSULTATS OBTENUS

Le contrôle de l'expérimentation a traversé deux phases bien distinctes : la première où le diagnostic clinique seul a joué ; la deuxième, de beaucoup la plus intéressante, où le contrôle bactériologique a permis d'identifier les germes en cause. Ce contrôle n'a pu être réalisé qu'à partir de décembre, à l'arrivée du Médecin Capitaine GRINSARD, chargé de prendre la direction du Laboratoire de Bactériologie du Mayumbé. Les recherches faites à Brazzaville

ne pouvaient que préciser certains points ; les travailleurs quittent en effet les camps le 7^e ou 8^e jour qui suit la troisième piqûre, alors que le maximum de l'immunisation recherchée n'est pas encore atteint. Ces recherches ont cependant permis d'avoir quelques indications sur la valeur du procédé, en recherchant systématiquement par la coproculture les germes pathogènes, cause d'un syndrome diarrhéique ou dysentérique évoluant chez un travailleur en cours de vaccination. Nous avons pu ainsi nous rendre compte que les deux premières injections, tout en ne protégeant pas contre une atteinte de dysenterie à *SHIGA*, conféraient un certain degré d'immunité, se traduisant par une évolution toujours extrêmement bénigne de la maladie. Ces infections en cours d'immunisation ont déjà été signalées pour la diphtérie. On sait, en effet, que c'est la troisième piqûre qui déclanche la formation la plus importante d'unités antitoxiques.

Ce sera donc dans le Mayumbé, où les effectifs mensuels de travailleurs oscilleront entre 9.000 et 11.000 hommes, et où l'affection s'est toujours montrée très grave, que nous trouverons le champ d'expérience parfait pour étudier ce mode de vaccination.

Les premiers travailleurs, correctement vaccinés à 3 piqûres à 3 semaines d'intervalle, y arrivaient en août 1931. Tous les détachements qui suivront, femmes comprises, ne comprendront que des vaccinés. Nous n'avons pas prévu de témoins. Nous avons pensé qu'en présence de la solide immunité que nous conférons au lapin par l'injection d'anatoxine, nous devions faire bénéficier de la méthode tous les travailleurs. Nous allons d'ailleurs trouver dans les oscillations du taux de la létalité dû au syndrome dysentérique, taux qui au cours de ces dernières années a toujours été très élevé, un point de comparaison permettant d'apprécier le degré de l'immunisation conférée à l'égard du bacille de *SHIGA*.

L'effectif des vaccinés était au 1^{er} janvier 1932 de 3.202 travailleurs.

Pendant cette période allant de juillet à fin décembre le contrôle clinique seul jouera. Cliniquement étaient considérés comme atteints de dysenterie bacillaire les malades présentant un syndrome caractérisé par une légère élévation de température, quelques coliques, des selles nombreuses de 15 à 40 par 24 h., selles sanglantes, jus de pruneaux, avec absence de matières fécales.

Le tableau suivant résume les opérations faites et le résultat obtenu de juillet à décembre 1931.

Mois	Effectif des vaccinés	Cas de dysenterie bacillaire	Pour- cen- tage	Décès	Non vaccinés	Cas de dysenterie bacillaire	Pour- cen- tage	Décès
Août . .	385	0	0	0	8 790	76	0,86	24
Septembre	1 651	5	0,30	0	7 837	100	1,27	29
Octobre .	2 248	0	0	0	7 404	32	0,43	10
Novembre	2 443	10	0,40	1	7 380	75	1	7
Décembre.	3 203	10	0,31	1	7 277	83	1,14	6

Le travailleur mort le 25 novembre avait été vacciné au début d'août, ainsi que celui mort le 15 décembre.

Ces résultats, en l'absence du contrôle bactériologique, ne permettent pas de se prononcer sur la valeur du procédé. On peut cependant être frappé du petit nombre de décès chez les vaccinés. Dans ce tableau mettant en parallèle les cas observés chez les travailleurs, correctement vaccinés, et chez ceux qui ne l'ont pas été, tous vivant dans les mêmes conditions, et travaillant sur les chantiers d'une même région, la diminution du taux de la léthalité en faveur des vaccinés est indéniable. Son interprétation, deviendra des plus claires lorsque le contrôle bactériologique viendra identifier le bacille dysentérique en cause et montrera que la vaccination fait du bacille de SHIGA, redoutable adversaire qui tue 30 o/o de ses victimes, une rareté qui ne jouera plus qu'un rôle très effacé dans la pathologie de cette main-d'œuvre.

Juillet, août et septembre, représentent la saison la plus froide de l'année; ils n'en ont pas moins été en 1931 des mois à dysenterie bacillaire d'évolution sévère, causant une forte mortalité. Les vaccinés ont été épargnés; le fait est déjà assez significatif.

Le syndrome va devenir rare en octobre et le nombre des atteintes chez les non-vaccinés suivies d'une faible léthalité permet de penser à la disparition momentanée du SHIGA sur les chantiers, cédant la place aux bacilles dysentériques atoxiques. Les vaccinés ne sont pas épargnés et l'on pressent déjà le résultat du contrôle bactériologique du premier semestre 1932 qui mettra en évidence le caractère strictement spécifique à l'égard du SHIGA de l'immunité conférée, sans aucune action de groupe sur les autres bacilles dysentériques.

En novembre on observera une reprise du syndrome, sans que les vaccinés paraissent bien favorisés. Le taux très faible de mortalité est bien en faveur d'une éclipse du bacille de SHIGA.

Deux cas suivis de décès ont été observés, l'un en novembre, l'autre en décembre chez des vaccinés. La durée de l'affection excéda 40 jours dans les 2 cas, et les signes cliniques, en particulier une fièvre très élevée, peuvent faire penser à l'évolution d'un germe

associé. Le bacille d'EBERTH, dont l'existence à Brazzaville a été signalée par VAUCÉL et SALEUN en 1931, vient d'être retrouvé chez un travailleur des camps de Brazzaville et le bacille paratyphique chez deux autres au Mayumbé. Le mode de transmission de l'affection étant le même, on peut penser à une double infection par les bacilles dysentérique et typhique. Nous avons mis ces deux décès sur le compte du bacille dysentérique pour conserver à l'expérience toute sa rigueur scientifique.

En janvier 1932, s'ouvrait la deuxième phase de l'expérience, celle du contrôle bactériologique, que rendait possible l'arrivée d'un bactériologiste le Médecin Capitaine GRINSARD, désigné pour prendre la direction du Laboratoire de Mayumbé. Les germes isolés, seront envoyés à l'Institut Pasteur de Brazzaville aux fins d'identification définitive.

Le Laboratoire est installé à l'Ambulance de M'Vouti, la plus importante des formations sanitaires du Mayumbé. La capacité hospitalière de cette ambulance est de 600 lits, avec deux quartiers de contagieux, l'un pour les dysenteries, l'autre pour les pneumococcies. La grande majorité des vaccinés travaillent dans la région qu'elle dessert, exception faite de quelques équipes dont les malades seront hospitalisés aux ambulances des kilomètres 108 et 119; ils figureront dans les tableaux sous la rubrique « cas non contrôlés ».

Au cours du second trimestre 1932 tous les cas de dysenteries seront hospitalisés à M'Vouti et soumis au contrôle.

Le détail des opérations figure dans les tableaux suivants :

*Tableau des cas de dysenterie bacillaire
observés au Mayumbe au cours du premier semestre 1932.*

Année 1932	Vaccinés				Non vaccinés			
	Effectifs	Dysen- terie	Pour- centage	Décès	Effectifs	Dysen- terie	Pour- centage	Décès
Janvier . .	4.385	5	0,11		6.723	27	0,40	2
Février . .	4.778	8	0,16		5.556	15	0,26	1
Mars . . .	5.304	31	0,57	1	5.550	41	0,73	6
Avril . . .	5.769	41	0,71		5.373	70	1,30	3
Mai	5.997	74	1,23		5.003	72	1,40	1
Juin	6.087	31	0,50	1 (1)	4.413	15	0,34	1
		190		■		240		12

(1) Cas à double virus, débutant par un Flexner, suivi 8 jours après d'une atteinte mortelle de Shiga. Le délai entre la 2^e et la 3^e piqûre n'a été que de 15 jours.

Tableau des cas des différents types de dysenterie bacillaire chez les vaccinés.

Année 1932	Effectifs des vaccinés	Dysenterie à Shiga		Dysenterie à bacille dysentérique atoxique		Dysenterie bacillaire clinique cas non contrôlés	
		Cas	Décès	Cas	Décès	Cas	Décès
Janvier.	4.385	1	0	3	0	1 (km. 119)	0
Février.	4.778	1	0	4	0	3 (km. 119)	0
Mars.	5.394	2	0	29	1		
Avril.	5.769	5	0	36	0		
Mai.	5.997	4	0	70	0		
Juin.	6.087	2	1 (1)	29	0		
		15	1	172	1	4	

(1) Voir renvoi (1) du tableau précédent.

Tableau comparatif par mois des cas de Shiga par rapport aux doses employées.

Mois	3 injections 1/2, 1, 1 1/2		4 injections 1/2, 1, 1 1/2, 1 1/2		3 injections 1, 1/2, 2	
	Effectifs	Cas de Shiga	Effectifs	Cas de Shiga	Effectifs	Cas de Shiga
Janvier.	4.385	1	0		0	
Février.	4.778	1	0		0	
Mars.	4.778	2	616		6	
Avril.	4.778	3	991	2	0	
Mai.	4.778	4	991	0	228	0
Juin.	4.778	1	991	1	453	0
		12		3		

Ces résultats paraissent bien en faveur de l'efficacité de la vaccination; car même en admettant que la diminution de la mortalité chez les non-vaccinés soit due à une rareté momentanée du SHIGA, il reste au compte des vaccinés en mars, avril et mai un seul décès, alors qu'à effectif égal les non-vaccinés en ont eu 10. Il faut également, en lisant ces tableaux, tenir compte de ce que les atteintes de SHIGA chez les non-vaccinés diminuent progressivement avec la durée du séjour, par suite de l'immunité acquise par beaucoup d'entre eux à la suite d'une légère atteinte de la maladie. On a, en effet, observé que les travailleurs en arrivant au Mayumbé subissaient de violentes et meurtrières atteintes de dysenterie à SHIGA, alors qu'adaptés au travail ils offraient une résistance beaucoup

plus grande à la maladie. Aussi la grande rareté des dysenteries graves chez les nouvelles recrues vaccinées arrivant au Mayumbé, la durée abrégée et surtout la bénignité de leur évolution, représentent-elles un faisceau de faits bien en faveur de l'efficacité de la méthode.

Les cas qui ont donné à la coproculture du bacille de SHIGA ont évolué en quelques jours sans réaction sur l'état général et avec une bénignité qui impressionne favorablement l'observateur qui connaît la dysenterie à SHIGA.

Le nombre des cas de dysenterie bacillaire s'est élevé sensiblement en mars, avril et mai 1932, en progressant chaque mois, pour atteindre le chiffre de 146 en mai, avec un seul décès. Cette faible létalité élimine le SHIGA en faveur des bacilles atoxiques. La proportion des cas, aussi forte chez les vaccinés que chez ceux qui ne l'ont pas été, paraît bien plaider pour une immunité strictement spécifique. La toxine formolée ne mettrait donc pas à l'abri d'une atteinte par les bacilles dysentériques atoxiques.

Quelle est la durée de l'immunité conférée ? Il est difficile de répondre. Avant le contrôle bactériologique, les deux décès imputés au syndrome intéressaient des vaccinés depuis 3 mois. Le contrôle a permis d'isoler le SHIGA chez 3 malades, 2 mois après la dernière piqûre. On pourrait donc admettre que 3 injections à 3 semaines d'intervalle aux doses de $1/2 \text{ cm}^3$, 1 cm^3 et 1 cm^3 $1/2$ ne confèrent qu'une immunité d'une durée maximum de 3 mois. Mais ce serait juger bien sévèrement la méthode et ne pas tenir compte des défaillances de tous les procédés de vaccination, défaillances qui ont été reconnues expérimentalement être de 50/o avec l'anatoxine diphtérique. Avec 15 cas de SHIGA, sur 5.000 vaccinés, on est encore loin du 50/o toléré.

MODIFICATION À LA MÉTHODE CLASSIQUE

1° Vaccination avec 4 injections.

On sait que l'action protectrice d'un vaccin ou d'une anatoxine est fonction de la dose employée, et, dans notre cas, de la force de la toxine à laquelle on a recours pour préparer l'anatoxine.

Aussi avons-nous envisagé dès janvier 1932 la perspective de renforcer la vaccination en recourant soit à une injection supplémentaire de 1 cm^3 $1/2$, soit à augmenter les doses en les portant à 1 cm^3 , 1 cm^3 $1/2$ et 2 cm^3 .

Nous avons d'abord essayé l'injection supplémentaire, sur un effectif de 991 travailleurs, actuellement dans le Mayumbé. Cette injection pratiquée 15 jours ou 3 semaines après la troisième, a

l'inconvénient de trop retarder le départ des travailleurs pour leur destination définitive. Elle a été faite avec la toxine formolée de DUMAS, qui, ne donnait plus de réaction quand on eut recours à elle.

991 hommes ont reçu 4 injections. Les premiers vaccinés sont arrivés dans le Mayumbé le 15 mars; le départ des autres s'est échelonné jusqu'à fin avril. A la fin juin ils comptaient à leur actif 10 cas de dysenterie, dont 3 à SHIGA, survenus 2 mois après la dernière piqûre. L'un de nous a examiné deux de ces malades. Ils étaient très légèrement atteints, et le syndrome a évolué chez eux avec une bénignité remarquable; la guérison était complète le huitième jour. Ces cas, malgré leur bénignité, nous conduisaient tout naturellement à rechercher une immunité plus solide en recourant aux doses renforcées.

2° Vaccination par 3 injections à doses renforcées.

A partir d'avril 1932, les détachements ont reçu 3 injections, de 1 cm³, 1 cm³ 1/2 et 2 cm³. L'augmentation des doses présente l'avantage de ne pas prolonger outre mesure le séjour des travailleurs au camp d'entraînement. Nous tenons ce procédé comme préférable aux autres. C'est lui que nous avons définitivement adopté et que l'on emploie systématiquement depuis notre départ de l'Afrique Equatoriale Française.

APERÇU GÉNÉRAL SUR LA MÉTHODE

L'expérience a intéressé 6.000 travailleurs, qui, après avoir été vaccinés correctement, sont venus d'août 1931 à juillet 1932 remplacer au Mayumbé ceux qui avaient été rapatriés pour fin de contrat ou pour inaptitude au travail.

L'effectif des vaccinés à 3 semaines d'intervalle progressait donc au fur et à mesure que celui des autres travailleurs diminuait. Ceux-ci, fortement éprouvés par la dysenterie à SHIGA dès les premières semaines de leur arrivée sur les Chantiers, allaient acquérir une résistance à l'infection que les médecins ont souvent signalée et qui doit provenir d'une immunité acquise pour beaucoup à la suite d'une atteinte légère de la maladie. Cette interprétation semble bien confirmée par la découverte à Brazzaville de sérums agglutinant le bacille de SHIGA chez des hommes rapatriés du Mayumbé et n'ayant jamais été hospitalisés pour affection intestinale.

Si les injections de toxine formolée conféraient un certain degré d'immunité aux nouveaux recrutés arrivant sur des chantiers où la dysenterie bacillaire était fortement endémique, en tenant compte de l'immunité acquise par les anciens travailleurs, on devait voir le

taux de la léthalité s'abaisser sensiblement et se maintenir très bas. C'est ce qui s'est produit à partir d'octobre 1931, et une situation aussi favorable et inconnue dans le passé persiste encore en octobre 1932.

Le chemin de fer Congo-Océan sera vraisemblablement terminé dans un an. Depuis la fin 1932 on ne recrute plus de travailleurs; les opérations de vaccination sont donc closes. Le nombre des vaccinés est de 8.000. Le rapport de septembre 1932 signalait un seul décès sur les chantiers du fait de la dysenterie.

Nous souhaitons que l'expérience soit reprise ailleurs pour infirmer ou confirmer nos conclusions.

Rappelons que dans une communication faite à la Société (janvier 1933) PERGHER et VAN RIEL relatent les résultats obtenus dans des expériences du même genre que la nôtre, entreprises dans la région des grands lacs africains. Utilisant l'anatoxine intégrale et opérant sur 80.000 indigènes, ils observent comme nous une chute brusque de la mortalité par dysenterie bacillaire.

M. ISABOLINSKI, W. JUDENITSCH et P. SIMONOW avaient déjà observé, en été 1931, des résultats favorables, grâce à la vaccination préventive par 3 injections d'anatoxine (0 cm³, 1 cm³ et 1 cm³) à 10 jours d'intervalle (1).

CONCLUSIONS

La vaccination avec la toxine formolée réclame pour être efficace des conditions d'exécution aussi strictes que la vaccination avec l'anatoxine diphtérique, c'est-à-dire un minimum de trois semaines entre chaque injection.

L'immunité conférée est strictement spécifique et ne s'étend à aucun des bacilles dysentériques atoxiques.

Sans pouvoir en préciser la valeur, nous la croyons suffisante pour entraîner une forte diminution du taux de la léthalité dans les importants groupements ouvriers où sévit la dysenterie à bacille de SHIGA, toujours très meurtrière.

Nous ne pouvons fixer la durée de l'immunité conférée, mais la croyons suffisante pour maintenir l'affection sous sa forme sporadique et éviter les explosions épidémiques.

Pour préparer une anatoxine active il est indispensable de partir d'un bacille de SHIGA très toxigène, tuant le lapin à la dose d'un demi-centicube d'une culture de 18 à 24 h. en bouillon.

Avec un SHIGA isolé à Brazzaville et réunissant ces conditions de toxicité, nous avons obtenu une toxine tuant le lapin de 1 kg. 500

(1) M. ISABOLINSKI, W. JUDENITSCH et P. SIMONOW. Dysenteriestudien. *Zeitschrift für Immunitätsforschung*, t. LXXVII, 14 nov. 1932.

environ à la dose de 1 centicube d'une dilution du $1/25^e$ au $1/40^e$. C'est avec cette toxine formolée à 6, et parfois à $40/100$ que nous avons pu injecter sans le moindre inconvénient les travailleurs aux doses de 1 cm³, 1 cm³ 1/2, 2 cm³. Les réactions locales ont été exceptionnelles, et toujours de très courte durée. Nous tenons ces doses comme représentant la méthode de choix à appliquer aux groupements ouvriers, et préférable aux quatre injections de 1/2, 1, 1 1/2, 1 1/2 qui retiennent trop longtemps les travailleurs dans les camps de concentration ou d'entraînement au travail.

M. RODHAIN. — Depuis plusieurs années nous faisons des essais de vaccination contre la dysenterie bacillaire SHIGA au Congo belge et les récents travaux de H. PERGHER et VAN RIEL ont apporté récemment à la *Société* des résultats très précis de nos vaccinations dans un territoire où périodiquement, chez les Indigènes, la dysenterie de SHIGA fait des ravages continuels. Je peux vous donner, en outre, un renseignement concernant une région voisine, celle des mines de Kilio, où la vaccination a été pratiquée avec les mêmes bons résultats que signalent BOUFFARD et VAUCEL en A. E. F. Je dois dire que depuis deux ans, il n'y a plus eu d'épidémie virulente chez les Indigènes de la région du Kouango à la suite des vaccinations par les toxines formolisées.

J'insiste sur la portée de cette constatation parce que quiconque connaît la pathologie indigène sait que, en dehors des maladies spéciales telles que la trypanosomiasse, ce sont les pneumococcies et la dysenterie, qui tuent le plus grand nombre d'Indigènes, et qui constituent les causes dominantes de la mortalité chez les noirs.

La dysenterie amibienne nous l'avons presque complètement vaincue au point de vue thérapeutique; mais vis-à-vis de la dysenterie bacillaire nous étions restés impuissants. Actuellement cette nouvelle méthode de prophylaxie nous met en main une arme puissante et notre intervention constitue certainement pour les Indigènes du Centre de l'Afrique un grand progrès.

Etiologie des maladies dysentériques à Madagascar,

Par G. GIRARD.

Les syndromes dysentériques sont communs à Madagascar, et si pendant longtemps l'amibe en a seule été rendue responsable, maints faits cliniques, associés aux recherches effectuées à l'Institut Pasteur de Tananarive depuis quatre ans, autorisent aujourd'hui à affirmer la nature bacillaire de nombreuses dysenteries aiguës.

L'amibiase règne surtout dans les régions côtières, chaudes. Elle est plus rare sur les Hauts Plateaux et affecte souvent des gens qui l'ont contractée dans d'autres pays. Il n'apparaît pas qu'elle soit fréquemment suivie de complications hépatiques et il a été exceptionnel, de tout temps, de voir en Emyrne des abcès du foie d'origine amibienne.

La dysenterie bacillaire, par contre, que Sicé, sur des impressions cliniques, signalait dès 1927 à Fort-Dauphin comme existant depuis longtemps dans cette circonscription, a été identifiée par J. ROBIC en 1928 au cours d'une grave épidémie qui sévissait sur la côte Est, dans la région de Vatomandry. Elle avait été précédée de nombreux autres cas étiquetés sans preuve « amibiase ». Un bacille de SHIGA authentique fut pour la première fois à Madagascar isolé des selles d'une femme indigène.

Dans les années suivantes, la dysenterie bacillaire était reconnue à Tananarive, et un cas des plus nets était signalé par A. PÉRIVAUX à Tuléar. Enfin, on doit rapporter à la même étiologie, malgré l'absence de confirmation bactériologique, certaines manifestations épidémiques qui ont sévi en 1929-1930 à Tamatave et à Majunga.

L'affection sévit donc vraisemblablement dans toute l'étendue de la Grande Ile.

A propos de chaque cas favorable à l'examen bactériologique, une étude complète des germes suspects isolés des selles a été entreprise à l'Institut Pasteur.

C'est le bacille de SHIGA qui a été et reste encore l'agent étiologique prédominant de cette dysenterie ; elle s'est révélée relativement bénigne lorsqu'il s'agissait de cas endémiques, mais parfois très grave au cours d'épidémies. C'est ainsi que la manifestation qui entraîna la mission de J. ROBIC à Vatomandry avait causé dans un seul village 17 décès sur 75 atteintes.

A côté du bacille de SHIGA isolé 31 fois depuis cinq ans à Tananarive, les bacilles de FLEXNER et de HISS ont été isolés deux fois seulement (1).

Signalons enfin l'existence de germes que l'on pourrait classer dans les para ou pseudo-dysentériques et auxquels on eut fait jouer un rôle de quelque importance à une époque où la classification des bacilles dysentériques se compliquait à l'excès. Ces germes tous atoxiques, rencontrés d'ordinaire à la fin de la maladie, ne se différencient entre eux que par des variations assez instables de leurs propriétés fermentatives à l'égard des hydrocarbures. Nous nous

(1) Confirmation de l'authenticité de ces souches par M. DUMAS à l'Institut Pasteur de Paris.

rallions volontiers à l'opinion émise par DUMAS sur la nature de ces germes associés aux vrais dysentériques et les considérons comme des hôtes normaux de l'intestin qui, à la faveur du milieu spécial engendré par le bacille toxigène, ont pullulé dans les lésions de la muqueuse et peut-être acquis des propriétés biologiques particulières et passagères. Ils sont incapables à eux seuls de déterminer la dysenterie bacillaire épidémique.

Du point de vue épidémiologique, il serait vain de chercher à préciser le mode de propagation de cette affection à Madagascar. Le manque absolu d'hygiène, la promiscuité des indigènes dans les cases, l'abondance des mouches, l'évacuation défectueuse des nuisances laissent entrevoir les facteurs favorables à l'éclosion des épidémies et au maintien de l'endémie, sans qu'il soit nécessaire de faire intervenir l'eau de boisson dont le rôle dans la genèse de la dysenterie bacillaire est loin d'être prouvé à Madagascar.

On conçoit que la prophylaxie ne puisse s'exercer efficacement dans une population encore si ignorante des règles élémentaires de l'hygiène et on a pensé à faire de la vaccination préventive en la limitant à des groupements particulièrement surveillés.

Un vaccin constitué de bacilles de SHIGA et de FLEXNER cultivés sur gélose et tués par le formol a été administré par voie buccale sous la forme de 10 cm³ d'émulsion épaisse prise en deux fois à cinq jours d'intervalle. La dose de corps microbiens correspondait sensiblement à 5 cg. de bacilles secs.

Si nous en croyons les médecins auxquels le vaccin fut adressé, les résultats auraient été satisfaisants. Mais, à la vérité, nous manquons d'éléments pour juger de la valeur de cette méthode qui n'a guère retenu l'attention de tous ceux qui l'expérimentèrent ailleurs avant nous.

Nous devons encore rappeler l'existence à Madagascar des dysenteries à *Schistosomum mansoni* signalée par nous en 1918 sur des Indigènes originaires du Sud de la Colonie. Son aire de répartition doit être assez étendue mais n'a pas encore été délimitée. Il n'est pas rare de voir des porteurs d'œufs de *Schistosomum* venant de régions très distantes les unes des autres.

A noter que le *Schistosomum hæmatobium* n'a jamais été vu chez un Malgache. Il n'y a pas davantage chez lui de bilharziose vésicale.

Tels sont, en résumé, les facteurs étiologiques des dysenteries à Madagascar. Sans méconnaître la part de l'amibiase intestinale, nous la considérons comme infiniment plus restreinte que celle qui revient à la dysenterie bacillaire dont l'extension est d'autant plus à redouter qu'elle a été et reste encore trop souvent méconnue.

BIBLIOGRAPHIE

- G. GIRARD. — Sur l'existence à Madagascar de la dysenterie bilharzienne à *Schistosomum Mansoni*. *Bull. Path. Exot.*, 1918, p. 34.
- A. SICÉ. — Le parasitisme intestinal dans le sud de Madagascar. *Même bull.*, 1927, p. 464.
- J. ROBIC. — Une épidémie de dysenterie bacillaire à Madagascar. *Même bull.*, 1928, p. 709.
- A. HÉRIVAUX. — Note sur la dysenterie bacillaire à Tananarive. *Même bull.*, 1930, p. 429.
- MM. FONTOYNONT et RAZAFINDRALAMBO. — Quelques cas de dysenterie bacillaire. *Même bull.*, 1930, p. 428.
- HÉRIVAUX et RAHGERSON. — Sondage épidémiologique sur les SHIGA infections au moyen de la séro-agglutination. *Même bull.*, 1931, p. 612.
- HÉRIVAUX, RAKOTOSON, RANOARIVONY. — A propos d'un cas de dysenterie bacillaire dans le sud-ouest de Madagascar. *Même bull.*, 1932, p. 375.
- J. ROBIC. — Infections intestinales observées à Tananarive pendant la saison chaude 1931-1932. *Même bull.*, 1932, p. 790.

Discussion.

M. E. BRUMPT. — Je me permettrai de demander à M. GIRARD s'il croit réellement que la bilharziose intestinale puisse entraîner la mort d'une façon aussi brutale qu'il l'a signalé ?

M. GIRARD. — J'ai eu trois cas de mort à Diego-Suarez, dus à la bilharziose chez des Indigènes qui avaient eu la dysenterie. Ces trois individus sont morts par hémorragies ayant entraîné la consomption. Ils avaient peut-être leur infestation depuis très longtemps, c'est possible, mais ce que je sais c'est que, étant arrivés déjà cachectiques à l'hôpital, ils sont morts des suites de la bilharziose. A l'autopsie j'ai trouvé des quantités énormes d'œufs dans l'intestin, et des *Schistosomum mansoni* adultes.

J'ajoute cependant que, étant donné le nombre énorme de porteurs sains de bilharzies à Madagascar, c'est une maladie qui compte très peu dans la mortalité du pays.

Expériences de vaccination préventive de la tuberculose par le B. C. G., par voie sous-cutanée et par voie buccale, chez les indigènes de tous âges à Brazzaville,

Par M. VAUCEL et G. SALEUN.

L'infection tuberculeuse se propage et prend une extension qui devient inquiétante à Brazzaville où, au début de notre occupation, elle était exceptionnellement rare. Actuellement la population

indigène tend, à ce point de vue, à s'eupéaniser. Il en sera évidemment de même bientôt dans tous les centres un peu importants de colonisation de l'Afrique équatoriale. Il est donc urgent de prendre des mesures pour assurer la protection des indigènes, et aussi celle des colons européens, contre la diffusion de cette maladie.

En 1931 nous avons pu soumettre à l'épreuve de cuti-réaction tuberculinique, en vue des vaccinations B. C. G. que nous avons décidé de pratiquer aux *non-réagissants*, un total de 535 sujets de divers âges, se décomposant comme suit :

1^o *Mission des Pères :*

Ages	Nombre de sujets	Réactions positives	o/o
5 à 10 ans	29	4	13,8
10 à 15 ans	80	23	28,7
15 à 20 ans	42	9	21,4
Plus de 20 ans	6	1	16,7
	157	37	23,5

2^o *Mission des Sœurs :*

Ages	Nombre de sujets	Réactions positives	o/o
a) Métis { 0 à 5 ans	3	0	
5 à 10 ans	7	0	
au-dessus	35	8	2,3
	45	8	
b) Indigènes { 0 à 5 ans	4	1	
5 à 10 ans	10	2	
10 à 15 ans	76	17	22,3
au-dessus	63	23	36,5
	153	43	28

3^o *Ecole de Poto-Poto :*

Ages	Nombre de sujets	Réactions positives	o/o
0 à 5 ans	0	0	
5 à 10 ans	74	9	12,1
10 à 15 ans	20	3	15
	94	12	12,7

4^o *Ecole de Baongo :*

0 à 5 ans	0	0	
5 à 10 ans	61	10	16
10 à 15 ans	25	6	24
	86	16	18,0

L'ensemble des 535 sujets, métis et indigènes, nous a donc fourni 116 allergiques, soit un indice d'infection bacillaire de 21,6 o/o.

369 *non allergiques* ont été vaccinés par voie sous-cutanée, dont 273 avec 1/100 mg. de B. C. G. et 96 avec 1/50 mg.

Le total des enfants ainsi vaccinés par voie sous-cutanée à Brazzaville était, à la date du 25 mars 1932, de 626. Aucun incident n'a été observé.

A la suite de ces vaccinations, la proportion des sujets devenus allergiques était, entre le troisième et le cinquième mois, de 46 o/o aux écoles des deux Missions, de 44,4 o/o à l'Ecole de Bacongo et de 27,3 o/o seulement à l'Ecole de Poto-Poto.

Sur le désir qui nous en a été exprimé par M. CALMETTE, et selon le protocole d'expériences qu'il a bien voulu nous adresser, nous avons entrepris, en avril 1932, un essai de vaccination par voie buccale chez les sujets de divers âges non allergiques. Il s'agissait de rechercher si, chez de tels sujets non vaccinés à leur naissance, l'absorption du B. C. G. pouvait s'effectuer suffisamment pour provoquer l'allergie, et si la vaccination *per os*, bien plus facile à pratiquer et plus facilement acceptée par les indigènes, ne permettrait pas d'organiser plus aisément, avec un coefficient de sécurité satisfaisant, la prophylaxie de la tuberculose dans les milieux indigènes.

Les doses ingérées par chaque sujet ont été les mêmes que pour les nourrissons, soit 1 cg. répété trois fois à 48 h. d'intervalle.

Nous avons ainsi vacciné *per os* et contrôlé 149 sujets non allergiques, et nous les avons soumis trois mois après à l'épreuve de PIRQUET.

Voici nos résultats.

	Vaccinés (avril 1932)	Epreuve tuberculinique positive à la fin du 3 ^e mois (juillet 1932)	Pourcentage de positifs
1 ^o Ecole urbaine de garçons . . .	92	51	55,4
2 ^o Ecole de filles . . .	57	31	54,4
	149	82	55,0

Conformément aux instructions de M. CALMETTE, à l'expiration du troisième mois les non-réagissants ont été de nouveau vaccinés selon la même technique et avec les mêmes doses. Trois mois plus tard, le docteur BOISSEAU s'est chargé de les soumettre à l'épreuve tuberculinique et voici les résultats qu'il nous a fait connaître :

	Non-allergiques revaccinés en juillet 1932	Epreuve tuberculinique positive en novembre 1932	Pourcentage des positifs
1 ^o Ecole urbaine de de garçons . . .	39	9	23,07
2 ^o Ecole de filles . . .	24	7	29,2
	63	16	25,4

En analysant ces chiffres suivant les âges et selon qu'il s'agit de métis ou d'indigènes, on note ce qui suit :

	Nombre des sujets	Pourcentage des allergiques après		Pourcentage total des positifs
		1 vacc.	2 vacc.	
1° Ecole de garçons :				
10 à 15 ans	53	56,6	17,3	64,1
Plus de 15 ans	39	53,8	31,2	66,6
2° Ecole de filles :				
a) Métis	{ 5 à 10 ans	12	41,6	42,8
	{ 10 à 15 ans	14	50,0	28,5
	{ au-dessus	10	60,0	0
b) Indigènes	{ 0 à 5 ans.	4		
	{ 5 à 15 ans	8	50,0	
	{ au-dessus	9	88,8	
Totaux	149	55	25,4	65,8

Ainsi, sur l'ensemble de nos 149 sujets de divers âges, non allergiques, vaccinés une première fois *per os*, 55 o/o sont devenus allergiques après trois mois, et sur les 45 o/o non encore allergiques après ces trois mois, 25,4 o/o ont été rendus allergiques par une deuxième vaccination.

C'est donc, au total, 98 sujets sur 149, soit 65,8 o/o qui ont manifesté leur état d'immunité six mois après la vaccination *per os*. Ce résultat est très satisfaisant et de nature à encourager l'extension de l'expérience.

Il est convenu que les non-allergiques après la deuxième vaccination *per os* seront revaccinés une troisième fois dans les mêmes conditions. Il est possible que cette troisième revaccination triomphe des dernières résistances à l'allergie, mais si celle-ci refuse de se manifester, on ne peut pas en conclure que les non-allergiques persistants n'ont pas acquis l'immunité. On ne serait fondé à l'admettre que si l'un d'entre eux venait à contracter la tuberculose dans l'avenir. Jusqu'à présent aucun sujet vacciné, soit par voie sous-cutanée, soit *per os*, n'est devenu tuberculeux.

Il apparaît donc bien que cette expérience est pleine d'intérêt et d'enseignements. M. CALMETTE, qui l'a suggérée, en tirera les conclusions d'ordre pratique qu'elle comporte.

Institut Pasteur de Brazzaville.

Balantidiose humaine,

Par J. FRANCHINI.

Le cadre clinique de la balantidiose humaine doit dorénavant être considéré comme suffisamment défini, bien que les observations à son sujet soient peu nombreuses. Nous trouvons en effet dans la littérature médicale toute une série de cadres morbides avec des cas moins graves à côté de cas entraînant la mort (cas du D^r MAZZA) et qui ont pour seule cause le *Balantidium coli*. Les manifestations morbides de cette maladie qui a de nombreux points de rapports avec l'amibiase intestinale pour la symptomatologie, progression du mal, lésions anatomo-pathologiques, traitement, etc., la font confondre quelquefois avec cette dernière maladie.

L'observation des cas de balantidiose est presque toujours accidentelle et arrive généralement à qui pratique de nombreux examens coprologiques pour y découvrir les agents étiologiques des diverses entérites à caractère dysentérique. C'est de cette manière qu'on a pu déceler encore des porteurs sains de *Balantidium coli* ce qui a une grande importance aux fins prophylactiques. Dans le Sud du Brésil, PINTO sur 3.317 examens de matières fécales le rencontra 21 fois, et NEDERGAARD sur 3.945 examens le trouva 24 fois. Le *Balantidium* est désormais considéré comme un parasite cosmopolite et ne semble pas avoir en Europe la même diffusion qu'en Amérique, en Asie et en Afrique. Jusqu'en 1924 les cas de Balantidiose décrits en Europe étaient de 143 dont une dizaine pour l'Italie : GRAZIADEI, 1890; PERRONCITO, 1882; CASAGRANDE et BARBAGALLO, 1896; GRASSI, LORENZANI, 1918; ALESSANDRINI, PIATTELLI, 1926; FRANCHINI, 1928; VANNI, 1931; MORETTI, 1932. Tels sont les observateurs de ces cas.

Malgré les nombreux examens de matières fécales faits à l'Institut de Pathologie Coloniale de Bologne et de Modena, deux seuls cas ont été observés. Le premier étudié par nous en ces dernières années, le second cas avec le docteur TADDA sur une femme de 40 ans, actuellement encore à l'étude. Ces deux cas ont été observés tous deux dans la province de Bologna à plusieurs kilomètres l'un de l'autre. La symptomatologie présentée chez les deux malades, est à peu près identique. Les troubles subjectifs sont caractérisés par des douleurs intestinales, ténesme, diarrhée, suivie de déjections muqueuses sanguinolentes chez tous les deux. Dans le second cas, il y a eu un amaigrissement très accentué avec de l'anémie. On y rencontre également des troubles nerveux tels que

agitation, et facile irritation. A l'examen objectif des malades on n'a rien observé à charge des divers organes et appareils. L'examen du sang a révélé une anémie accentuée avec une légère éosinophilie, 5 o/o pour l'un, 8 o/o pour l'autre. L'examen des déjections fécales a montré la présence du *Balantidium coli*, œufs de *Trichiurus trichiura* et des *Blastocystis hominis* dans le premier; *Balantidium* et œufs du susdit nématode chez le second.

Dans le premier cas, enfant de 6 ans, la contagion provenait, selon toute probabilité, directement du porc. L'enfant avait l'habitude de jouer aux environs des porcheries et même à l'intérieur où le terrain est abondamment souillé par les ordures des cochons. Les cochons de plus se présentaient affectés de Balantidiose, comme on a pu le constater. On sait que le porc est porteur habituel de *Balantidium* et que la contagion à l'homme peut s'opérer par l'intermédiaire de ses ordures.

Dans l'Argentine, 50 o/o des porcs sont atteints de *Balantidium coli*. Les statistiques, d'après les nombreuses recherches faites par les élèves de l'Institut de Pathologie Coloniale de Modena, donnent un pourcentage assez élevé de porteurs de *Balantidium* dans les porcs des provinces de Bologne, Modena et Ravenne. ROSSETTI dans ses « Recherches sur les parasites du tube digestif des porcs (*Sus scropha*) dans les provinces de Bologna et Ravenne » a trouvé, pour Bologne, un pourcentage de 41 o/o et pour Ravenne 26 o/o (*Archives Italiennes des Sciences Médicales et Coloniales*, fasc. VII, 1930). MONTESSORI dans « Protozoaires et Helminthes dans les déjections des porcs dans la province de Modena » (*Thèse de spécialisation pour la Médecine Coloniale* qui sera publiée dans les *Arch. It. de Sc. Med. Col.*, 1933) a rencontré le *Balantidium* chez 12 o/o des porcs de montagne, 13 o/o chez ceux de colline, 18 o/o dans ceux de plaine.

Les tentatives de culture du *Balantidium coli*, dans le milieu de BARRER, sérum de sang humain inactivé une partie, solution physiologique au 0,5 o/o 16 parties, dans le milieu de HOGUE et liquide de LOCKE, ont donné des résultats négatifs dans le premier cas. Egalement négatifs les tentatives d'inoculation dans le rectum des singes, deux *Papio sphinx*, un macaque *cynomolgus* et un macaque noir de Giava. Nous devons ajouter toutefois, qu'à l'époque des expériences, le patient avait fait une cure de quelques jours de stovarsol *per os*. Dans le second cas les expériences sont en cours. La marche de la maladie a été brève dans le premier cas et les conditions de l'enfant se sont améliorées par une cure de stovarsol *per os* et clystères d'ipécacuana à 1 o/o. Les troubles intestinaux cessèrent en peu de temps : les examens des déjections, exécutés à divers intervalles, ont été négatifs pour le *Balantidium coli*,

et l'enfant, suivi jusqu'à ces derniers temps, n'a plus montré aucun dérangement.

Dans le second cas, femme de 40 ans, de la commune de Médicina (Bologne), le mode de contagion est assez difficile à établir. Il est improbable que cela ait pu être produit directement par le porc, parce que les porcheries sont éloignées de la maison et cette femme n'a pas eu l'occasion de les approcher. Inadmissible également l'infection à l'aide de la viande de porc parce que cette femme, souffrant depuis longtemps de troubles gastriques, observait une diète rigoureuse. Il est assez probable que la contagion a eu lieu par l'ingestion de légumes prises dans un jardin qui entoure la maison, engraisé par les ordures de pores ; ou plus probablement par l'intermédiaire de l'eau que cette femme employait en clystère. Pour combattre, en effet, la constipation qui alternait avec la diarrhée, cette femme faisait usage de clystères d'eau froide prise à un puits dans le voisinage des porcheries. La contamination des puits est facilement produite, vu leur construction dans nos campagnes, par l'arrosage des terrains qui les entourent. L'examen des ordures des cochons fut négatif, mais quelques-uns de ces animaux avaient été éloignés avant nos examens.

Dans l'histoire de la malade, ainsi qu'il a été marqué, rien de particulier n'est à souligner. Au printemps de l'année dernière, elle commença à ressentir des crampes d'estomac, constipation, insomnie, irritabilité. À l'automne survinrent des douleurs dans le ventre, avec ténésme intense, débâcles nombreuses contenant des mucosités et du sang.

Objectivement rien à remarquer. Le diagnostic, fait par l'examen des déjections, a montré la présence de nombreux *Balantidium coli*, très mobiles. Un traitement de stovarsol, bien que peu supporté par la malade, uni à des clystères de Yatren 105, a déjà donné de bons résultats et le nombre des parasites se fait de plus en plus rare.

On fait actuellement des tentatives de culture du *Balantidium coli* en milieu de BARNET, mais jusqu'à présent rien de positif.

Les deux cas, ci-dessus mentionnés, peuvent être donnés comme cas isolés, car l'examen des déjections des membres des deux familles a toujours été négatif. Cela confirmerait le dire des auteurs italiens, sans toutefois exclure que la contagion puisse provenir d'une infection familiale, selon la description faite par le docteur PENSO, en Afrique portugaise.

La rectoscopie pratiquée dans le premier des deux cas ci-dessus a donné les résultats suivants : rectoscopie un peu douloureuse mais on réussit à introduire le rectoscope au delà de l'ampoule et à le retirer lentement. On observe sur toute la superficie

muqueuse des taches hémorragiques punctiformes ou lenticulaires isolées et peu saillantes ; quelques-unes de couleur rouge vif, d'autres, les lenticulaires, de couleur plus obscure, à contours peu relevés qui se confondent avec le reste de la muqueuse indemne et de couleur rosée. Ça et là quelques petites ulcérations à bord un peu relevé et rouge, avec mélange de tissu complètement sain. On observe, en outre, sur de nombreuses parties de la muqueuse, des touffes de mucosités épaisses.

Bien que les deux cas ici rapportés n'ajoutent aucune nouvelle connaissance au cadre clinique de la « Balantidiose », ils revêtent toutefois une certaine importance étant donné que ce sont des cas rares en Italie et signalés pour la première fois dans l'Emilie. Nous signalons ainsi la présence d'un autre protozoaire aux déjà si nombreux que nous avons signalés dans les provinces de Bologne et de Modena. Tous ces protozoaires sont des agents certains d'affections dysentériques sur lesquels, jusqu'à ces derniers temps, nos connaissances étaient plutôt incertaines. Encore une fois nous insistons sur l'importance de l'examen coprologique qui ne doit être négligé sur aucun malade, car, de lui, nous pouvons souvent tirer une réponse décisive pour un diagnostic précoce permettant de combattre le mal à son origine, et plus grande encore est son importance aux fins prophylactiques, puisqu'il nous permettra d'individualiser les porteurs de protozoaires intestinaux qui peuvent déclancher la maladie chez eux-mêmes à un moment déterminé sous des conditions spéciales de vie ou, ce qui est pire encore, constituer un péril sérieux pour autrui.

Institut de Pathologie coloniale de l'Université de Modène.

Comment concevoir

les complications viscérales de l'amibiase,

Par R. DESCHIENS.

On connaît depuis longtemps les complications viscérales, généralement suppurées de la dysenterie ou de la còlite amibiennes.

Les poussées d'hépatite, les abcès du foie et du poumon sont d'observation relativement commune en pathologie exotique, les abcès du cerveau et de la rate bien que beaucoup plus rares ont été signalés. Aux complications évidentes de l'amibiase il convient d'ajouter les ulcérations et les abcès cutanés, liés tantôt au développement de l'amibe dysentérique sur une demi-muqueuse ou sur

une peau macérée (ulcérations et abcès de la marge de l'anüs ou du périnée), complications dont notre collègue MORENAS a relaté récemment une belle observation. Parfois la propagation cutanée des lésions d'amibiase est en rapport avec un abcès du foie fistulisé à la peau, spontanément, ou après intervention chirurgicale; ou bien encore après l'établissement d'un anus iliaque chez un amibien. Notre collègue BOTREAU-ROUSSEL rapporte dans une communication que je présenterai au cours de cette séance deux cas d'amibiase cutanée se rapportant à une telle éventualité.

Toutes ces manifestations peuvent être rattachées à la conception classique de l'amibiase qui doit être considérée comme une infection intestinale (dysenterie ou cölite) susceptible de déterminer par métastases ou par propagation directe des complications viscérales généralement suppurées.

*
* *

Depuis 1923, sous l'influence de travaux d'origine égyptienne publiés par PETZETAKIS et dont le moins qu'on puisse en dire est que leur base est insuffisante, certains auteurs ont été amenés à décrire des amygdalites, des bronchites, des néphrites, des cystites, des urétrites et des cholécystites qu'ils ont attribué à l'amibiase. Ces manifestations étaient tantôt et le plus souvent décrites comme des infections amibiennes primitives, tantôt elles étaient considérées comme secondaires à une détermination amibienne intestinale. On a alors émis l'hypothèse suivante : L'amibiase serait une infection générale par l'amibe dysentérique susceptible de frapper d'emblée tel ou tel viscère (bronches, poumons, rein, vessie, intestin); la dysenterie et la colite amibiennes ne seraient qu'une des manifestations de l'amibiase, maladie générale. Le mot amibhémie a été prononcé et on a accordé à cette notion une place et un crédit qu'elle ne mérite certainement pas.

Sur quoi se fonde en effet l'hypothèse de l'amibiase, maladie générale primitive à localisations viscérales secondaires? Sur la constatation d'amygdalites, de bronchites, de néphrites, de cystites, d'urétrites et de cholécystites présumées amibiennes, abcès amibiens classiques et lésions par propagation directe mis à part.

Examinons donc quelles sont les présomptions d'origine amibienne de ces manifestations.

Deux arguments ont été présentés :

1^o L'action favorable du chlorhydrate d'émétine sur des bronchites et des cystites observées dans des régions où l'amibiase est endémique. La plupart des observations ne font état que de cet argument.

2° La constatation dans les produits d'expectoration ou les liquides pathologiques à frais d'éléments mobiles, parfois hémato-phages présentant la taille et l'habitus général d'une amibe.

Reprenons chacun de ces arguments :

1° Le traitement d'épreuve, efficace, par le chlorhydrate d'émétine ne saurait constituer une *preuve d'amibiase*, il peut permettre éventuellement une présomption d'amibiase, dans des circonstances cliniques bien déterminées, mais il s'agit là d'une attitude de pratique médicale, en présence de l'insuffisance d'autres moyens d'investigation possibles. On sait en effet depuis les travaux de RÉNON (1913) que l'émétine agit favorablement sur les catarrhes, les bronchites aiguës et les hémoptysies. Les travaux récents de GUGLIEMMETTI, ROMIEU IAGNOW (1928), BRULÉ, LAPORTE et RAGU (1929), THÉOHARI (1929), TRAISSAC (1930), FLIEDERBAUM (1930), NUBERT et BRANISTEANU (1930) mettent également en évidence l'action de l'émétine dans les bronchites simples, graves ou fétides, les abcès pulmonaires non amibiens et la gangrène pulmonaire.

On voit donc que, si *cliniquement*, il peut être légitime de supposer l'amibiase et d'instituer un traitement fondé sur cette hypothèse pour tenter de soulager un malade, il n'est pas légitime *scientifiquement* de faire du traitement émétinien efficace une preuve d'amibiase, surtout lorsqu'on est en présence de manifestations pathologiques inconnues dans l'amibiase (bronchites, cholécystites, néphrites, urétrites, amygdalites) dont on veut démontrer la nature amibienne. Dans ces cas la seule preuve est la *preuve parasitologique*.

2° Il me reste à examiner le second argument invoqué c'est-à-dire la présence dans les produits pathologiques examinés à frais d'éléments présentant l'aspect d'une amibe.

Il est d'abord important de remarquer que les produits examinés ont été examinés à frais ; or, on sait que la détermination d'une amibe à frais n'est pas sans difficultés, même pour un observateur familiarisé avec les recherches parasitologiques. Dans les liquides organiques inflammatoires, on peut trouver des leucocytes, des macrophages ayant ingéré des globules rouges, des cellules à poussière présentant des mouvements amiboïdes qui simulent à s'y méprendre des amibes.

Ces macrophages ont été souvent confondus avec des amibes, même par des travailleurs exercés en l'absence de colorations électives, on a de même confondu avec des amibes des protozoaires flagellés ayant perdu leurs flagelles.

On voit que la détermination d'une amibe à frais est contingente et présente de nombreuses causes d'erreur. Or, toutes les observations d'amibiase extra-intestinale dont nous faisons ici la

critique sont basées sur des examens microscopiques pratiqués à frais et le plus souvent par des travailleurs peu familiarisés avec les recherches parasitologiques; il ne nous paraît pas possible d'en faire état, *une preuve parasitologique incontestable* de l'amibiase n'ayant pas été apportée.

*
* *

La preuve *parasitologique de l'amibiase* (1) doit consister dans la mise en évidence des caractères de détermination de l'amibe dysentérique par la fixation de frottis frais dans le liquide de BOUX ou de DUBOSCQ-BRAZIL et par la coloration de ces frottis par l'hématoxyline ferrique. Ces caractères de détermination sont la taille des éléments observés (20 à 30 μ) et avant tout les caractères nucléaires. Le noyau d'une amibe coloré par l'hématoxyline ferrique est régulièrement arrondi, il présente un caryosome central ou excentrique plus ou moins volumineux et une couche de chromatine périphérique plus ou moins épaisse. *Cette structure est absolument caractéristique des amibes* et permet dans tous les cas de distinguer ces Protozoaires des leucocytes ou des éléments cellulaires rencontrés dans les liquides pathologiques. Chez ces derniers le noyau présente les caractères d'un noyau de Métazoaire; il n'est pas régulièrement arrondi mais ovoïde, il est constitué par un réseau de chromatine présentant des nodules irréguliers plus ou moins volumineux mais toujours multiples et il n'existe pas de couche périphérique de chromatine. Pour ce qui concerne l'amibe dysentérique *Entamæba dysenteriae* (COUNCILMAN et LAFLEUR, 1893) on sait que la figure nucléaire se présente avec un caryosome central ou subcentral peu volumineux et une couche de chromatine périphérique présentant des épaississements irréguliers parfois reliés au caryosome par un fin réseau en « rayons de roue ».

Nous avons été amenés à considérer après M. le Professeur BRUMPT comme un second test d'amibiase la détermination d'une dysenterie amibienne chez le jeune chat par inoculation de produits suspects, mais ce test comme nous l'a indiqué M. BRUMPT lui-même est à rejeter, car l'intestin du jeune chat est un organe d'une extrême sensibilité aux infections et réagit par des phénomènes souvent dysentériques à l'inoculation de produits pathologiques très divers. Si en tout cas on avait recours à ce procédé il faudrait mettre en évidence les amibes expulsées par le chat sur des frottis humides colorés par l'hématoxyline ferrique.

(1) R. DESCHIENS. Sur les localisations extra-intestinales de l'amibiase. *La Presse Médicale* (n° 38 du 6 mai 1931).

*
*
*

Dès 1928, P. MELNOTTE et moi indiquions dans un article paru dans la *Presse Médicale* (1) que la *preuve parasitologique* de la nature amibienne de certaines localisations extra-intestinales non classiques n'avait pas été établie. Nous présentions les résultats de recherches personnelles portant sur 500 malades pneumopathes ou urinaires, amibiens intestinaux ou non observés à Fez (Maroc) en plein foyer d'amibiase entre 1923 et 1927 et dont aucun ne présentait de déterminations extra-intestinales non classiques amibiennes de l'appareil respiratoire et urinaire. Nous émettions des doutes sur la nature amibienne véritable des observations de bronchites, cystites, néphrites, cholécystites, urétrites présentées comme amibiennes, et nous engageons les biologistes et les médecins à apporter des matériaux et des données (préparations stables colorées) pour résoudre ce problème.

Depuis cette époque aucun cas indiscutable, c'est-à-dire fondé sur la *preuve parasitologique* demandée, de détermination extra-intestinale ne se rattachant pas à la conception classique de l'amibiase n'a été signalé. Nous avons cependant relevé trois cas répondant à des manifestations secondaires d'une dysenterie amibienne qui présentent un intérêt particulier; mais ces trois cas se rattachent aisément à l'amibiase classique.

CASTEX et GREENWAY (1929) ont signalé un cas argentin d'amibiase bronchopulmonaire avec présence d'amibes hématophages dans des crachats sanglants et muco-purulents. Le malade présentait une amibiase intestinale concomitante et cette observation que j'ai déjà analysée (2) répond vraisemblablement à un abcès pulmonaire amibien évacué par vomiques fragmentaires; elle n'apporte aucun argument favorable à l'hypothèse de l'amibiase maladie générale, non affirmée d'ailleurs par les auteurs.

Les deux autres observations ont été établies, l'une par notre collègue GAMBIER (1930) à Pnom Penh (Cambodge), l'autre par FROILANO DE MELLO à Nova Goa (Inde Portugaise). Ces deux observations déjà analysées par moi (3) concernent deux cas de cystite avec urines purulentes et présence d'amibes dysentériques dans les urines; dans ces deux cas observés chez deux *hommes* il existait une dysenterie amibienne contemporaine.

D'après ce que l'on sait du caractère térébrant de certaines

(1) R. DESCHIENS et P. MELNOTTE. A propos de quelques déterminations extra-intestinales de l'amibiase. *Presse Médicale* (n° 97 du 5 déc. 1928).

(2) R. DESCHIENS. *Loc. cit.*

(3) *Ibid.*

formes de dysenterie amibienne, il est logique d'admettre, étant donné les rapports pratiquement immédiats chez l'homme du bas fond vésical et de la face antérieure du rectum, qu'il s'agit dans ces deux cas d'une propagation directe des lésions ulcéreuses du rectum à la vessie, ou encore de l'évacuation d'un abcès amibien du rectum dans la vessie.

Ces trois observations concernent des manifestations secondaires d'une dysenterie ou d'une cœlite amibienne et rentrent dans le cadre des complications et des possibilités classiques de l'amibiase.

*
* *

En résumé : Le seul critère de la nature amibienne d'une manifestation viscérale est la *preuve parasitologique* de l'amibiase fondée sur la détermination de l'amibe dysentérique établi avec des préparations stables colorées. Cette preuve n'a pas été apportée dans certaines déterminations viscérales (amygdalites, bronchites, cystites, néphrites, uréthrites, cholécystites) attribuées à l'amibiase, réserve faite des abcès amibiens classiques et des lésions par propagation directe (cystites post-dysentériques chez l'homme, amibiase cutanée de la marge de l'anus et du périnée, amibiase cutanée par fistulisation).

Il n'y a aucune raison pour qu'à la conception classique de l'amibiase, maladie intestinale à déterminations viscérales généralement suppurées par métastases ou par propagation de voisinage, soit substituée une autre conception.

Discussion.

M. FRANCHINI. — J'ai reçu de Mme PANAYOTATOU des frottis prélevés en Egypte. Ces frottis de crachats étaient colorés à l'hématoxyline. Il s'y trouvait des amibes. Je me demande encore si, quelquefois, il n'y a pas une multiplication dans le sang de l'amibe, comme l'ont admis parfois les Anglais.

M. DESCHIENS. — Il y a une cause d'erreur qu'il faut écarter, quand on est en présence d'amibes trouvées dans des crachats. Ces amibes peuvent provenir d'un abcès pulmonaire se vidant par vomiques fragmentaires ou encore de la bouche elle-même, dans laquelle vit une amibe *Entomæba gingivalis*. Les crachats peuvent entraîner des amibes de la bouche. Chez *E. gingivalis* il y a des inclusions constituées par les noyaux de globules blancs ingérés, ces inclusions qui ont le diamètre des hématies peuvent faire croire

à la présence d'hématies et amener une confusion avec l'amibe dysentérique.

M. SANARELLI. — M. DESCHIENS a dit dans sa communication qu'on a trouvé quelquefois des amibes dans les amygdales. Par ailleurs il pense dans les cas de cystites amibiennes à une propagation directe de l'amibe intestinale. Que penser alors de la présence de l'amibe dans les amygdales palatines ? Tout le monde sait que celles-ci sont des sortes d'éponges, dans lesquelles microbes et parasites de toutes sortes pénètrent directement. Les amibes ne peuvent-elles pénétrer dans l'organisme par les amygdales au lieu de pénétrer par les muqueuses intestinales, surtout dans les dernières portions de la muqueuse entérique où sont en général logées les amibes. Là, en effet, en cas d'infestation amibienne, on trouve des foyers de protozoaires dans la sous-muqueuse avec une espèce d'érosion par nécrose en communication avec l'intestin. Ne peut-on croire à une action à rebours, à une action qui se développe de l'intérieur vers la surface de la muqueuse.

Je voudrais en somme savoir si, d'après votre expérience, vous avez une idée de la voie de pénétration de l'amibe dans l'organisme humain ?

M. DESCHIENS. — Il semble bien qu'il existe une adaptation très stricte des parasites du tube digestif aux différents étages : l'amibe de la bouche : *E. gingivalis* ne vit que dans la bouche ; parmi les flagellés intestinaux, *Giardia intestinalis* paraît ne vivre que dans le duodénum et la partie haute de l'iléum, *Trichomonas intestinalis* vit électivement dans le cæcum. Les amibes dysentériques se développent dans la portion basse de l'intestin. J'ai l'impression que l'amibe dysentérique ne doit pas pénétrer facilement dans les amygdales, alors qu'il est habituel qu'elle pénètre dans la muqueuse intestinale.

Soit pour les protozoaires, soit pour les helminthes adultes, je pense qu'il y a une adaptation relativement stricte aux différents étages du tube digestif : les Trichocéphales vivent au niveau du cæcum, les Anguillules au niveau du duodénum surtout.

M. MESNIL. — Pour les amibes je partage l'avis de DESCHIENS en me basant sur cette expérience qu'on peut déterminer l'amibiase chez les chats en mettant des amibes dans le rectum. Il semble bien qu'il ne soit pas nécessaire de passer par la circulation. Dans tous les cas des amibes et protozoaires intestinaux, je crois que le siège primaire est l'intestin ; mais pour les helminthes, il faut que les embryons passent par la circulation, en particulier la petite circu-

lation, comme on le sait bien depuis les travaux de Looss pour les ankylostomes, avant de se fixer en quelque point de l'intestin. Les helminthes rentreraient donc dans la thèse générale de mon ami SANARELLI.

M. RODHAIN. — Donc l'infection amibienne par les portes supérieures ne paraît pas exister. Je voudrais demander à M. FRANCHINI, au sujet de la remarque qu'il a présentée, s'il a connaissance de l'observation clinique des cas d'où provenaient les frottis qui lui ont été soumis par Mme PANAYOTATOU.

M. FRANCHINI. — Ces renseignements ont été publiés dans la *Semaine Médicale Coloniale*, il y a deux ans je crois, je ne m'en souviens plus exactement.

M. RODHAIN. — Personnellement, j'ai très souvent cherché, dans les crachats et dans les urines, des amibes chez des amibiens, pour constater qu'il s'agissait de contamination de voisinage, je dois dire que je n'en ai pas trouvé, ceci sans vouloir exclure d'une façon absolue que ces apparitions d'amibes puissent se faire dans des régions qui ne soient pas en rapport directement avec un foyer amibien.

M. MORENAS. — Je partage complètement l'opinion de mon collègue DESCHIENS. Il est certain qu'il ne doit pas exister une septicémie amibienne; il ne peut s'agir que de migrations amibiennes tout à fait exceptionnelles.

Là où je ne suis pas tout à fait de son avis, c'est sur la fréquence de certaines migrations, et notamment des migrations pulmonaires. Il semble, d'après ses observations, que de telles migrations soient très exceptionnelles. Evidemment si le point de vue parasitologique seul permet d'affirmer la réalité d'une localisation amibienne du poumon, ces localisations sont assez rares. Mais, à mon avis, elles doivent être en réalité plus fréquentes que ne le montre la parasitologie. L'amibe se montre dans les crachats, d'après mon expérience personnelle, les deux ou trois premiers jours d'une vomique amibienne, et très rapidement, du fait de la pullulation des autres microbes, à l'examen des crachats le cinquième ou le sixième jour, ou plus tard, on ne trouvera pas d'amibes, même si on se trouve en face d'une métastase pulmonaire amibienne véritable. Du point de vue laboratoire il sera donc toujours extrêmement difficile, sinon impossible, de faire la preuve de l'amibiase.

Dans ces conditions, j'estime que l'efficacité immédiate ou extrêmement rapide d'un traitement permet d'affirmer d'une façon

absolue qu'on se trouve en face d'une amibiase. Si en outre chez le même sujet on trouve des kystes amibiens dans l'intestin, on a toutes les présomptions cliniques pour dire qu'on se trouve en présence d'un abcès amibien. En s'en tenant à cela, on peut considérer les métastases pulmonaires comme relativement fréquentes.

M. BRUMPT. — Je me permettrai de demander quelques précisions : M. MORENAS nous parle de vomiques, donc d'abcès du poumon. Tout le monde est d'accord, mais M. DESCHIENS nous a parlé surtout des bronchites amibiennes. A ce sujet, je voudrais savoir de M. FRANCHINI en quelle année il a examiné les frottis de crachats de Mme PANAYOTATOU.

M. FRANCHINI. — A peu près deux ans.

M. BRUMPT. — Je demande cela parce que Mme PANAYOTATOU, qui a travaillé dans mon laboratoire assez longtemps, m'a envoyé de très nombreux frottis du poumon et d'autres organes, j'ai examiné longuement ces frottis et je n'ai jamais trouvé une seule amibe alors qu'elle était convaincue qu'il y en avait beaucoup.

D'autre part, M. PETZETAKIS, qui a signalé de nombreuses bronchites, cystites, cholécystites et autres maladies amibiennes et que j'ai eu l'occasion de voir au dernier *Congrès du Caire*, n'a jamais pu nous montrer, malgré l'insistance précise de tous les congressistes présents, une seule préparation, alors qu'il nous avait dit avoir trouvé dans les cholécystites une véritable purée d'amibes.

Les faits signalés par les auteurs n'entraînent donc nullement la conviction et il faut être très sceptique. Des personnes qui passent pourtant pour connaître les amibes ont diagnostiqué l'infection amibienne sur des poumons que j'ai rapportés jadis du Congo et où il y a seulement de magnifiques cellules à poussière.

Dans mon laboratoire, deux de mes élèves ont inoculé expérimentalement des vessies de chat, après les avoir traumatisées avec des amibes nombreuses, sans aucun résultat, alors que ces mêmes chats lorsqu'on leur inoculait les amibes dans le rectum, contractaient une dysenterie mortelle. Le chat est tellement plus sensible aux amibes que l'homme, qu'on doit être frappé par de telles expériences.

Enfin, je tiens à attirer l'attention également sur le critère fîré de l'infection expérimentale du chat. Les chats ont un intestin grêle et un gros intestin extrêmement délicats. Quand on leur injecte des matières fécales de l'homme ne renfermant pas d'amibes, ils

réagissent toujours, ils font de la diarrhée et de la desquamation, et ces desquamations ont été prises par quantité d'auteurs pour des amibes alors que ce sont de grosses cellules épithéliales gonflées qui présentent quelquefois une apparence de pseudopodes; quand on ne lute pas les préparations ces cellules roulent par suite des courants, se déforment et peuvent être prises pour des amibes. Des personnes connaissant assez bien les amibes intestinales s'y sont trompées et par conséquent je crois que des personnes qui ne sont pas très habituées ne peuvent pas poser un diagnostic certain quand les chats présentent des cellules semblables.

En tous cas, comme l'a dit M. FRANCHINI, la question reste ouverte et beaucoup de recherches s'imposent encore pour l'éclaircir.

M. ADLER. — Je me souviens très bien de ce qui s'est passé au Congrès du Caire et que M. BRUMPT vient de rappeler. A cette époque les cystites et les cholécystites amibiennes avaient été mises à la mode. Dans les divers cas diagnostiqués comme cholécystites ou cystites amibiennes je n'ai jamais trouvé d'amibe. Je partage donc tout à fait l'opinion de M. BRUMPT et de M. DESCHIENS; il faut être très réservé dans ces diagnostics d'amibiase extra-intestinale.

Adénopathies iliaques dans l'amibiase,

(Etude clinique)

Par R. MONTEL.

Nous avons observé, en Cochinchine, au cours de l'amibiase, des tuméfactions de la fosse iliaque droite qui posent un intéressant problème d'étiologie, de pathogénie et de diagnostic. Elles ont déjà fait l'objet de deux communications à notre Société en 1924 (1).

Depuis nous avons rencontré une dizaine de nouveaux cas de cette complication de l'amibiase qui, ajoutés aux 12 cas faisant l'objet de nos communications antérieures, font un total de 22 cas : 21 chez des Annamites, 1 chez un Européen.

(1) M. L. R. MONTEL, TRAN VAN AN et DANG VAN CUONG. Adénopathies iliaques primitives chez les Annamites de Cochinchine. Guérison par le chlorhydrate d'émétine. *Bull. Soc. pathol. exot.*, 1924; G. H. M. MONTEL et M. L. R. MONTEL. Un nouveau cas d'adénopathie iliaque d'origine probablement amibienne. *Bull. Soc. pathol. exot.*, t. XVII, 8 oct. 1924.

HISTOIRE CLINIQUE

1° *Antécédents.* — Tous les malades observés avaient eu de la dysenterie amibienne typique ou des troubles gastro-intestinaux (Diarrhée, fausse constipation, sensation de pesanteur à l'anus et envie de pousser en allant à la selle) qui persistaient plus ou moins au moment de l'examen.

2° *Histoire de la maladie.* — La plupart de nos malades venaient consulter pour des troubles digestifs, des douleurs de ventre, de la fatigue générale, et pour l'amaigrissement continu et l'anémie avec fièvre légère qui accompagnaient ces troubles.

Les symptômes intestinaux, qui durent quelquefois depuis des mois, sont souvent passés sous silence par des malades négligents ou sont mis par eux sur le compte d'une entérite chronique qu'ils ne rapportent pas à l'amibiase.

Rares ont été ceux qui ont signalé, dès l'interrogatoire, la tuméfaction iliaque. Chez beaucoup d'entre eux elle avait évolué sans attirer leur attention et ne fut découverte qu'à l'examen.

3° *Examen du malade.* — Pâles, amaigris, asthéniques, les muqueuses décolorées, les malades accusent les troubles intestinaux déjà signalés avec une sensation de malaise constant dans tout le ventre, d'une barre épigastrique et de la pesanteur à l'hypochondre droit.

L'inappétence est très marquée, la langue saburrale.

Les selles sont irrégulières, peu nombreuses (1, 2 ou 3 par 24 h.), rarement sanglantes, le plus souvent glaireuses avec alternance de constipation et de diarrhée. Assez fréquemment les selles, dures, ovillées, portant les impressions rectales, sont enrobées de mucosités visqueuses, opaques, blanc jaunâtre, avec parfois de fines stries de sang. Ces selles peuvent être suivies de l'expulsion d'un crachat muqueux sanguinolent, leur émission s'accompagne de douleurs abdominales avec épreintes et ténésme. Cette fausse constipation est un des bons signes de l'amibiase chronique. Il est presque toujours possible à l'examen microscopique de déceler, dans les mucosités, la présence d'amibes plus fréquemment sous leur forme enkystée. Le foie est en général légèrement augmenté de volume, sa percussion dans la région épigastrique droite est douloureuse.

Examen de l'abdomen. — La palpation méthodique de l'S iliaque et des côlons accuse de la sensibilité douloureuse; souvent le

côlon sigmoïde est perçu comme un tube cartonneux, rigide, qui roule sous le doigt et dont la pression est douloureuse.

Dans la fosse iliaque droite, la main rencontre une tuméfaction profonde, de forme grossièrement arrondie ou ovale, dont le volume peut varier de la grosseur d'une mandarine jusqu'à celle d'une très grosse orange (10 cm. de hauteur sur 8 de largeur. Obs. IX, 1924. Voir figures); elle peut, en dedans, atteindre la ligne médiane et en haut dépasser la ligne horizontale bi-iliaque. Elle occupe la région située immédiatement en dedans de l'épine iliaque antérieure et supérieure avec une base d'implantation qui s'étend de cette épine jusqu'à la partie moyenne et postérieure de l'arcade de FALLOPE (ligne du détroit supérieur).

La tumeur est irrégulière, à contour arrondi mais diffus, avec bosselures. Sa consistance est assez dure, molle par endroits (comme du carton mouillé), mais résistante au palper.

On constate une sensation de pesanteur dans la fosse iliaque mais pas de douleur spontanée, ni de défense de la paroi : la pression doit être assez accentuée pour éveiller de la douleur, la sensibilité est donc assez fruste et de nombreux malades ne s'aperçoivent de l'existence de leur tuméfaction qu'au toucher quand elle atteint de fortes dimensions. A cette période, elle est perçue comme étant très rapprochée, bien qu'indépendante, de la paroi abdominale tandis que, pour les petites tumeurs, il faut enfoncer les doigts dans la fosse iliaque pour les percevoir.

Nous avons rencontré de très grosses tuméfactions dont le contour était appréciable à la vue, à la suite de l'amaigrissement de la paroi abdominale causée par l'amaigrissement.

La radiographie révèle qu'il existe dans la fosse iliaque droite une tumeur transparente aux rayons et ne paraissant pas faire partie du tractus intestinal que l'on peut mobiliser sans mobiliser la tumeur.

4° *Nature de la tuméfaction.* — En l'absence de constatations anatomo-pathologiques, nous en sommes réduits à des conjectures sur ce point.

Son indépendance par rapport au tractus intestinal, si elle n'infirme pas complètement la possibilité d'une pérityphlite, nous permet de l'éliminer; il ne s'agit en tous cas ni d'une typhlite ni d'une appendicite amibiennes.

Le cæcum n'en est pas moins, en raison de sa forme ampullaire, un lieu de prédilection pour les lésions dysentériques. La façon dont se comportent ces tuméfactions : accroissement progressif en l'absence de traitement et, sous l'influence du traitement (v. plus loin), rétraction vers leur base d'implantation sur le détroit supé-

rieur, nous a amené à incriminer l'inflammation des ganglions iliaques, dont la région est, en effet, le siège anatomique et à en faire une adénopathie iliaque d'origine amibienne. En effet :

Toutes les tumeurs observées étaient fixées par une base d'implantation plus ou moins étendue dans la région où ces ganglions sont normalement situés.

L'action curatrice de l'émétine s'est toujours manifestée comme s'il s'agissait d'une action sur des ganglions enflammés ; sans traitement, les tuméfactions de consistance irrégulière, mollesse par endroits, mal délimitées, se présentaient comme si, enflammées elles-mêmes, elles étaient entourées par une zone de réaction inflammatoire de voisinage : sous l'influence de l'émétine, dès la première injection, l'atmosphère diffuse qui entourait la tumeur se dissipait, cette dernière précisait ses contours arrondis, se limitait, devenait plus dure et l'on pouvait alors nettement percevoir sa base d'implantation, légèrement étranglée, sur le détroit supérieur jusqu'à la face interne de l'arcade de FALLOPE.

Dans un cas nous avons constaté, en suivant quotidiennement les effets du traitement, que la tuméfaction était, en réalité, composée de deux tumeurs confondues, qui en diminuant de volume progressivement devinrent séparément accessibles à la palpation et dont la rétraction put être suivie jusque dans la région iliaque inférieure (détroit supérieur, siège des ganglions) sous l'aspect et la forme de deux petites amandes couchées sur le détroit qui disparurent par la suite.

On sait par ailleurs que le réseau lymphatique du cæcum (ganglions rétrocæcaux) s'anastomose avec le réseau pariétal sous-jacent (ganglions iliaques) avec lequel il a, par l'intermédiaire des replis cæcaux supérieur et inférieur, des connexions intimes (chaîne externe en particulier). Lockwood affirme que « les lymphatiques de l'appendice se jettent aussi dans les ganglions de la fosse iliaque échelonnés le long de l'iliaque externe). Ces constatations anatomiques militent elles aussi en faveur de notre hypothèse ganglionnaire.

Pour toutes ces raisons, nous rapportons les tuméfactions iliaques que nous avons observées dans l'amibiase à une inflammation des ganglions iliaques causée par les lésions côlo-cæcales dues à l'amibe.

5° *Diagnostic.* — Par deux fois ces tuméfactions ont été attribuées par des médecins à des tumeurs malignes du cæcum et une consultation chirurgicale avait été proposée pour examiner l'opportunité d'une intervention. Cette erreur possible fait saisir l'importance du diagnostic.

Dans les pays à amibiase endémique il faudra toujours penser à cette affection.

Les tumeurs malignes du cæcum, en dehors de l'altération profonde de l'état général qu'elles provoquent, ne donnent pas lieu à des troubles intestinaux comparables à ceux de l'amibiase. En tout cas, la présence d'amibes dans les selles et les anamnétiques commanderont un traitement émétinique qui jugera la question.

La tuberculose iléo-cæcale doit être éliminée en raison de son évolution et des symptômes bien différents qu'elle présente.

La lympho-granulomatose, ou maladie de NICOLAS-FAVRE, iliaque ou juxta-iliaque, peut faire hésiter le diagnostic mais on se souviendra qu'elle ne s'accompagne pas de troubles gastro-intestinaux. L'examen des selles, les anamnétiques, la réaction de FREY lèveront les doutes.

A la période d'état, on peut discuter le diagnostic avec l'abcès appendiculaire. L'absence dans la tuméfaction amibienne de symptômes généraux et péritonéaux permet d'éliminer l'abcès appendiculaire avec gâteau péritonéal aussi bien que l'appendicite aiguë. Au début, le diagnostic entre l'appendicite aiguë et l'amibiase appendiculaire sera plus ardu. Dans les pays à amibiase endémique il suffira de penser à ce parasitisme.

6° *Pronostic.* — Nous n'avons jamais eu l'occasion de voir ces tuméfactions se ramollir et suppurer, cette évolution nous paraît cependant possible.

La guérison survient rapidement et sans séquelles avec un traitement approprié.

7° *Traitement.* — L'émétine est le remède spécifique de cette complication de l'amibiase. Nous l'employons à la dose de 8 cg. par jour en une injection sous-cutanée, pendant 4 jours, suivie d'un repos de 4 jours et d'une reprise de traitement de la même durée en surveillant le cœur, la tension et les nerfs périphériques du malade. Un minimum de trois traitements soit 96 cg. d'émétine est presque toujours nécessaire (V. plus haut son mode d'action).

L'émétine en injections intraveineuses, 4 cg. par jour, nous a paru aussi active. Par cette voie, le médicament doit s'éliminer plus rapidement, ce qui restreindrait le danger de l'accumulation. On peut aussi combiner les deux voies d'introduction.

Le stovarsol est nécessaire (2 à 4 comprimés par jour pendant 3 jours avec 3 jours de repos et reprise) pour débarrasser complètement l'intestin des kystes amibiens.

Le novarsénobenzol en injections intraveineuses à doses moyennes a une excellente action sur l'état général et favorise la

guérison de l'amibiase, la régression des adénopathies et le retour à la santé.

Mais le traitement par l'émétine reste le seul vraiment efficace.

Discussion.

M. HECKENROTH. — Je voudrais demander à M. MONTEL s'il a observé des maladies de NICOLAS-L'AVRE ?

M. MONTEL. — Je connais la question. Jamais ces malades n'ont présenté la réaction de FREY et je n'ai jamais vu chez eux d'adénopathie fistulisée, bien que je considère les suppurations et les fistulisations comme possibles.

Amibiase et parasitisme intestinaux à Brest,

Par J. QUÉRANGAL DES ESSARTS.

La dysenterie amibienne est relativement fréquente à Brest ; depuis la fin de la guerre plus de 500 amibiens ont été observés à l'Hôpital de la Marine soit en traitement, soit en expertise en vue de l'obtention d'une pension d'invalidité. La présence dans la région de nombreux coloniaux et marins, les uns en activité, les autres réformés ou retraités, le grand nombre d'anciens soldats libérés après avoir fait la guerre sur les fronts français et ceux d'Orient, expliquent la fréquence des cas d'amibiase intestinale.

En nous en tenant à nos observations, qui portent sur les examens de ces quatre dernières années, concernant les malades dont la nature de l'affection a été confirmée par les commémoratifs, les signes cliniques et microscopiques, nous trouvons les chiffres suivants :

En 1929	24 cas d'amibiase sur	204 malades examinés,
En 1930	33 » »	281 » »
En 1931	56 » »	330 » »
En 1932	49 » »	349 » »
Au total.	<u>162</u> » »	<u>1 164</u> » »

C'est-à-dire que, sur plus d'un millier de malades examinés à l'occasion d'un syndrome intestinal, 14 o/o en moyenne présentaient des signes de dysenterie amibienne en évolution.

Nous avons réparti ces 162 cas d'amibiase en deux groupes, suivant qu'ils sont d'origine exotique ou d'origine européenne :

a) Dysenteries exotiques contractées en :

Afrique, 41 cas ; Asie, 48 cas ; Orient, 31 cas ; Océanie et Amérique, 4 cas. Au total : 124 cas.

b) Dysenteries européennes contractées en :

Russie, Allemagne, Balkans, 6 cas ; Front français, 15 cas ; Marseille-Toulon, 2 cas ; Brest, 7 cas. Au total : 30 cas.

(Origine indéterminée : 8 cas).

Cette répartition montre que plus des $\frac{3}{4}$ de ces cas d'amibiase sont d'origine exotique (76,5 o/o) ; les cas européens sont relativement peu nombreux, 18,5 o/o, et les cas autochtones brestois rares : 4,3 o/o. Ils ont été contractés, pour une bonne partie d'entre eux en Cochinchine, au Tonkin, au Maroc ou au Sénégal ; pour ceux résultant des opérations de guerre, une moitié l'ont été sur les fronts d'Orient, un quart aux colonies et un quart sur le front français en Argonne et dans la Somme, pour les cas récents, une grande partie proviennent du Maroc où l'amibiase est particulièrement fréquente.

D'après l'ancienneté de l'affection ces cas se classent ainsi :

Début entre 1889 et 1900.	3 cas (plus de 33 ans d'évolution).
» 1901 et 1906.	6 cas » 27 » »
» 1907 et 1914.	14 cas » 19 » »
» 1914 et 1918.	47 cas » 11 » »
» 1919 et 1932.	81 cas
Début indéterminé	11 cas

On voit donc qu'il s'agit pour une majeure partie d'amibiens anciens, atteints d'une affection chronique contractée pour la moitié d'entre eux avant ou pendant la guerre et depuis pour l'autre moitié. Le cas le plus ancien remonte à 45 ans et concerne un ancien colonial qui vit depuis 37 ans dans la région et présente chaque année, en dépit des traitements suivis, plusieurs crises subaiguës, pendant lesquelles on trouve encore des amibes dysentériques dans ses selles.

Il est à remarquer que ces 500 amibiens, hospitalisés depuis la fin de la guerre, présentant une affection en évolution, ne constituent qu'une partie des anciens dysentériques observés à Brest ; on trouve aussi de nombreux sujets qui sont pour les uns porteurs de kystes, pour les autres des débiles intestinaux ; et d'autres enfin qui semblent s'être débarrassés de leur maladie. De façon à nous rendre compte des proportions respectives de ces différentes catégories, nous avons recherché ce qu'étaient devenus 200 dysentériques dont l'affection remontait à la guerre, dont la nature était cer-

tifiée par des examens de laboratoire, et qui furent revus depuis à de nombreuses reprises. Nous avons trouvé que :

49 0/0 présentaient des signes cliniques et microscopiques d'amibiase en évolution ;

18 0/0 présentaient des signes cliniques et des kystes dysentériques dans les selles ;

10 0/0 présentaient des signes de déficience intestinale sans amibes, ni kystes dans les selles ;

13 0/0 se plaignaient de troubles intestinaux mais ne présentaient ni signes cliniques, ni signes coprologiques malgré les examens répétés ;

10 0/0 ne se plaignaient de rien et ne présentaient ni signes cliniques, ni signes coprologiques.

En somme, sur ces 200 anciens dysentériques revus plusieurs fois, les $\frac{3}{4}$ présentaient encore une affection en évolution plus ou moins active et, sur le $\frac{1}{4}$ restant, plus de la moitié se plaignaient de troubles intestinaux.

L'étude des longues observations cliniques montre que la majeure partie de ces malades, traînant leur affection depuis de nombreuses années, sont atteints d'une amibiase chronique évoluant par poussées subaiguës séparées par des périodes d'amélioration, voire même d'apparente guérison. Traités le plus souvent dès le début par une cure rapide d'émétine, ils présentent dans la suite de multiples rechutes constituant une affection d'une ténacité désespérante, et résistant aux traitements les mieux conduits.

Ce qui les caractérise avant tout, c'est leur état d'instabilité intestinale, qui se traduit par des crises diarrhéiques se réveillant sous des influences variées ou même sans cause apparente ; leur état général est médiocre avec des signes d'asthénie, de dépression et une tension artérielle basse ; ils se présentent non pas seulement comme des parasites mais aussi comme des insuffisants digestifs.

Pour une partie de ces malades, s'est établie à la longue une sorte d'accoutumance ou d'adaptation au parasitisme amibien qu'ils supportent tant bien que mal ; il leur permet de mener une existence à peu près normale à condition de prendre certaines précautions ; l'équilibre dans lequel ils vivent est d'ailleurs instable et se rompt sous l'action des diverses influences qui déterminent les poussées évolutives.

Chez la plupart de ces amibiens on note l'absence de syndrome dysentérique ainsi que la rareté des lésions rectoscopiques. En fait de complications on trouve fréquemment l'hépatite congestive, mais rarement l'abcès du foie ; de même on n'a jamais observé aucune autre localisation amibienne.

Au point de vue de son utilisation militaire, un amibien doit être considéré comme un malade difficilement récupérable, le traitement prolongé et le repos nécessaires sont le plus souvent incompatibles avec un service actif; ces malades devenant des piliers d'hôpitaux absolument inutilisables.

Il faut enfin noter dans ces cas anciens la difficulté du traitement tenant à la résistance des parasites à toutes médications et le peu de durée des résultats obtenus par la thérapeutique.

Cas autochtones à Brest. — Il nous a semblé intéressant (1) de faire le bilan des cas d'amibiase contractés à Brest depuis la fin de la guerre dans la population maritime, militaire et ouvrière, qui atteint environ 20.000 hommes, et à l'occasion de nombreuses recherches qui furent aussi pratiquées dans le milieu civil; nous ferons remarquer que ce port semblait réaliser les conditions idéales pour la propagation de l'affection, du fait du grand nombre d'anciens dysentériques malades ou convalescents semant leurs kystes sans aucune précaution, du fait du manque d'hygiène de la population, de l'absence de toute prophylaxie, de la promiscuité intime des gens vivant entassés dans des taudis, du fait des défec-tuosités alimentaires et de la pratique de l'épandage, enfin du climat humide et doux, toutes ces raisons semblaient autant de causes capables de favoriser la dissémination de l'affection au même titre que celle des autres parasites intestinaux qui sont très répandus.

Sur l'ensemble des 508 observations réunies depuis la fin de la guerre, nous avons trouvé 18 cas, soit une proportion de 3,5 0/0, dont la nature était confirmée par l'examen microscopique et l'origine bien déterminée du fait qu'ils concernaient des sujets n'ayant jamais quitté la région. Nous avons pu en suivre 7 ces dernières années, qui furent revus à plusieurs reprises; ce sont des cas isolés, sporadiques, situés dans l'entourage immédiat de dysentériques; ils présentent la même symptomatologie, la même chronicité et la même ténacité que ceux contractés aux colonies.

En somme, la rareté de ces cas observés en quinze ans sur des milliers de malades examinés à l'occasion de phénomènes intestinaux permet de conclure au peu de tendance que l'amibiase possède à se développer dans cette région malgré de nombreuses causes adjuvantes; il est alors probable que des facteurs encore indéterminés, présidant au développement de l'affection, y font défaut; en tous cas l'amibiase autochtone ne saurait pour le moment y constituer un péril sérieux.

(1) *Archives de Médecine et de Pharmacie Navales*, 1931, n° 4.

COPROLOGIE MICROSCOPIQUE

De nombreuses séries d'examens de selles furent faites chez ces amibiens atteints d'une affection en évolution, à l'occasion de leurs diverses hospitalisations; les constatations suivantes résument l'ensemble de nos recherches microscopiques portant sur plus de 1.500 examens. Ces constatations sont basées sur des signes de 3 ordres :

- 1° Présence du parasite sous une de ses formes,
- 2° Signes de réaction inflammatoire intestinale,
- 3° Signes d'insuffisance digestive.

1° *Présence du parasite.* — Chez ces malades, nous avons trouvé :

- a) l'amibe dysentérique sous la forme histolytique dans 68 o/o des cas;
- b) l'amibe dysentérique sous sa forme végétative, avec des kystes à 4 noyaux, dans 21 o/o des cas;
- c) des kystes dysentériques dans 11 o/o des cas.

La fréquence des formes histolytiques s'explique du fait que près d'une moitié des malades observés étaient en traitement à l'occasion d'une poussée évolutive et que, pour les sujets en expertise en vue d'une pension d'invalidité, la plupart se présentent aux examens après une purgation irritative qui réveille l'activité des lésions. Nous avons aussi trouvé dans 16 cas l'*Entamoeba minuta*, associée le plus souvent à des kystes dysentériques, chez des anciens coloniaux ayant contracté leur affection en Indochine ou au Maroc.

2° *Signes de réaction inflammatoire intestinale.* — Nous avons constaté ces signes dans tous nos cas. Ils sont caractérisés par une réaction cellulaire bigarrée dans laquelle on trouve entre 50 o/o et 75 o/o polynucléaires neutrophiles, 1 à 6 o/o éosinophiles, 25 à 40 o/o cellules rondes mononucléées comprenant des lymphocytes, des plasmocytes, des cellules macrophagiques de tailles grandes ou moyennes, chargées de débris cellulaires et de germes. Toutes ces cellules sont en général en mauvais état et présentent des altérations telles que : dégénérescences granulo-graisseuses ou vacuolaires du protoplasma, pycnose ou chromatolyse des noyaux. Nous avons recherché les altérations cellulaires signalées par GOLDIE et ALEXEIEFF comme caractéristiques de l'amibiase; ces dégénérescences nous ont semblé d'ordre banal.

Il faut noter que la proportion des polynucléaires neutrophiles augmente dans les poussées aiguës, et aussi lorsque des troubles

intestinaux se surajoutent au processus amibien ; de même les éosinophiles augmentent lorsqu'il y a parasitisme associé.

A côté de ces cellules, on trouve d'assez nombreuses hématies ayant perdu une grande partie de leur hémoglobine et réduites à leur stroma ; on rencontre aussi un nombre plus ou moins grand de cellules desquamées de l'épithélium intestinal qui sont mortifiées et nécrosées.

Les cristaux de CHARCOT-LEYDEN sont rencontrés dans une proportion de 60 o/o des cas seulement.

La cytologie traduit en somme un processus inflammatoire subaigu.

Dans un certain nombre de cas nous avons pratiqué les recherches cytologiques sur le dépôt du liquide résiduel de grands lavages intestinaux à la solution physiologique, de cette façon les éléments cellulaires sont aussi peu abîmés que possible.

3° *Signes d'insuffisance digestive.* — Ces signes sont à peu près constants chez les amibiens chroniques ; ils se caractérisent surtout par une insuffisance de la digestion des amidons, associée souvent à celle des fibres musculaires et à celle des graisses neutres ; ils témoignent d'un trouble plus ou moins prononcé des sécrétions intestinales.

Ces trois signes microscopiques : parasitisme amibien, réaction inflammatoire et insuffisance digestive forment la triade coprologique du diagnostic de l'amibiase chronique.

Nous avons aussi fait pratiquer quelques recherches chimiques dans les selles.

a) La recherche du sang est souvent positive lors des poussées évolutives ou lorsqu'il y a des ulcérations ; dans les périodes intermédiaires elle est presque toujours négative, bien que l'on voie des hématies au microscope, mais ces globules dépossédés de leur hémoglobine sont réduits à leur stroma.

b) La recherche de l'albumine est intéressante comme signe d'ulcération intestinale, elle est souvent positive même lorsqu'il y a seulement des signes de côlite.

c) La présence du mucus est presque constante, c'est un signe d'irritation colique trop banal dans tous les syndromes intestinaux pour servir au diagnostic.

PARASITISME ASSOCIÉ

L'amibiase semble favoriser le développement d'un parasitisme intestinal associé, comme le montre chez nos malades la fréquence de l'infestation surajoutée par protozoaires ou helminthes. Chez nos 162 amibiens chroniques, 128 présentaient, en plus de l'amibe ou des kystes dysentériques, un ou plusieurs parasites dans les selles, soit un index parasitaire de 79 0,0 (environ 1.500 examens de selles avec ou sans enrichissement); il faut noter que tous ces cas se rapportaient uniquement à des adultes, en majeure partie anciens coloniaux. Les parasites décelés ont été les suivants :

<i>Entamæba coli</i> ou ses kystes	dans 34 cas	sur 162 amibiens	(20,9 0/0)
<i>Entamæba hartmanni</i> ou ses kystes	dans 8 cas	» »	(4,9 0/0)
<i>Lambliæ intestinalis</i> ou ses kystes	dans 36 cas	» »	(22,2 0/0)
<i>Trichomonas intestinalis</i>	dans 30 cas	» »	(18,5 0/0)
<i>Chilomastix mesnili</i>	dans 3 cas	» »	(1,8 0/0)
Spirilles	dans 3 cas	» »	(1,8 0/0)
Trichocéphales	dans 82 cas	» »	(50,6 0/0)
Ascaris	dans 38 cas	» »	(23,4 0/0)
<i>Tyroglyphus farinæ</i>	dans 3 cas	» »	(1,8 0/0)

Le plus souvent un ou deux parasites sont surajoutés à l'amibe ; la densité parasitaire est de 1,85.

A signaler la présence du *Tyroglyphus farinæ* de GEER, acarien de la famille des Sarcoptidés, que nous trouvons de temps à autre aussi bien dans les selles des amibiens que dans celles des sujets sains, il s'agit probablement d'un parasitisme accidentel par ingestion de fromages, de fruits secs, de pain, ou par inhalation et déglutition pendant des manipulations de blés russes ou de farines dans lesquels on trouve souvent cet acarien ; nous avons déjà signalé sa relative fréquence dans les selles examinées à Brest, sans lui attribuer de réelle valeur pathogène (1), il faut cependant remarquer que sa présence coïncide souvent avec des signes d'insuffisance des sécrétions digestives ; dans les mêmes conditions nous avons rencontré dans les selles de quelques-uns de ces malades des *Blastocystis* et des levures en quantité considérable.

Ce parasitisme intestinal associé est souvent intermittent ; chez les malades que nous avons pu suivre au cours des années, nous avons remarqué que la présence des *Trichomonas* est relativement passagère, disparaissant avec l'amélioration des fonctions digestives, alors que les *Lambliæ* sont plus durables, résistant sous formes de kystes et reparaisant à nouveau sous forme végétative à chaque fléchissement organique ; quant aux helminthes, ascaris et tricho-

(1) *Presse médicale*, n° 30, 1930.

céphales, ils persistent en dépit des traitements. Chez une partie de ces malades les comparaisons d'examens de selles à un intervalle de dix années montrent que le parasitisme intestinal n'a pas sensiblement varié, il est vrai que des réinfestations sont toujours possibles dans les conditions défectueuses où ils se trouvent placés.

PARASITISME INTESTINAL A BREST

Par comparaison nous avons recherché à Brest chez 200 adultes n'ayant jamais eu la dysenterie amibienne et placés dans des conditions hygiéniques et sociales à peu près semblables, la fréquence et la variété du parasitisme intestinal; nous avons trouvé :

Kystes à 4 noyaux « type dysentérique »	5 fois sur 200 adultes sains	2,5 o/o
<i>Entamæba coli</i> ou kystes	16 fois » »	8 o/o
<i>Lambliæ intestinalis</i>	13 fois » »	6,5 o/o
<i>Trichomonas</i>	7 fois » »	3,5 o/o
<i>Chilomastix</i>	2 fois » »	1 o/o
Trichocéphales.	66 fois » »	33 o/o
Ascaris	44 fois » »	22 o/o
<i>Tænia saginata</i>	2 fois » »	1 o/o
<i>Tyroglyphus</i>	8 fois » »	4 o/o

Ces parasites sont répartis chez 103 sujets, soit un index parasitaire de 51,5 o/o et une densité parasitaire de 1,58. En somme, parasitisme assez marqué mais nettement inférieur à celui présenté par nos anciens amibiens.

La rareté des kystes à 4 noyaux (type dysentérique) rencontrés, dans ce milieu où l'hygiène est singulièrement défectueuse et où les amibiens chroniques ainsi que les anciens coloniaux sont nombreux, nous a incité à faire de nouvelles recherches de porteurs de kystes chez des sujets placés dans différentes conditions; les chiffres trouvés sont les suivants :

1° Chez les adultes sains sans antécédents intestinaux sur 200 sujets	2,5 o/o
2° Chez les voisins immédiats de dysentériques, soldats coloniaux, parents et enfants d'amibiens : sur 80 sujets examinés soit	6,25 o/o
3° Sur les malades et infirmiers du service médical ou sont soignés les dysentériques : 4 cas sur 62 sujets examinés soit	4,8 o/o

Il est d'ailleurs impossible de savoir s'il s'agit de kystes dysentériques ou de kystes d'*Entamæba dispar*; plusieurs examens de selles ont été faits, dans chaque cas avec enrichissement.

CONCLUSIONS

L'amibiase intestinale est relativement fréquente au port de Brest sous ses formes chroniques d'origine exotique; les cas autochtones contractés dans la région sont rares, bien que de nombreuses conditions tendent à la propagation de l'affection.

Le parasitisme intestinal associé est très marqué chez ces dysentériques chroniques et nettement plus fréquent que celui des sujets sains de la même ville qui est cependant élevé. On constate aussi la rareté des porteurs sains de kystes « type dysentérique », même chez les sujets vivants en contact intime avec les amibiens, leur transmission paraît s'assurer moins facilement que celle des parasites banaux.

Il semble qu'à Brest, malgré que de nombreuses causes favorisant la dissémination de l'amibiase soient rassemblées, celles nécessaires à son développement manquent encore.

*Travail du Laboratoire de Bactériologie
du 2^e Arrondissement Maritime à Brest.*

Discussion.

M. MONTEL. — Je crois que l'on peut tout de même arriver à déparasiter les malades, et cela très facilement, chez 95 o/o des porteurs d'amibes chroniques. Je m'étonne donc un peu de la difficulté qu'ont éprouvée les médecins de Brest à déparasiter leurs malades. Je crois qu'il faut, dans ces cas-là, ne pas hésiter à administrer d'assez fortes doses d'émétine, et à employer non seulement la voie sous-cutanée, mais aussi la voie intraveineuse. Il ne faut pas hésiter non plus chez les porteurs d'amibes chroniques à augmenter d'une façon considérable les doses classiques de stovarsol qui sont prescrites habituellement. Il est très possible, chez des amibiens chroniques, de monter à quatre comprimés de stovarsol par jour pendant trois jours, et après trois jours de repos encore trois jours de traitement. Si un tel traitement est continué et combiné avec le yatrène, il est susceptible, je crois, d'amener la déparasitation des porteurs chroniques d'amibes et des amibiens chroniques dans 95 o/o des cas, abstraction faite, de ceux qui sont résistants à l'émétine et de ceux qui présentent des phénomènes d'intoxication rapide à toute espèce de médicament.

J'accuse donc les malades de ne pas attribuer une importance suffisante à leur dysenterie; s'ils voulaient se soigner, il est certain qu'ils se déparasiteraient.

M. QUERANGAL DES ESSARTS. — Nous avons réexaminé au bout d'un certain temps des malades traités ailleurs et renvoyés comme guéris qui présentaient encore des kystes amibiens dans les selles. Ils étaient guéris quand ils quittaient le service où ils avaient été traités, mais, trois mois ou six mois après, ils faisaient une rechute de leur amibiase.

M. MARCEL LEGER. — Dans les statistiques rapportées par notre collègue QUÉRANGAL DES ESSARTS, le nombre est grand, relativement, de ses malades présentant des manifestations cliniques d'amibiase, avec parasites dans les selles, des années et des années après leur infection primitive. Je crois qu'il en est ainsi parce que ces sujets n'ont pas eu la patience de se soumettre à un traitement de déparasitation assez prolongé.

La croyance est encore assez répandue que l'amibiase dysentérique est une affection forcément à rechutes et que « à maladie intermittente » il faut opposer un traitement intermittent. Ce que l'on obtient alors c'est, à plusieurs reprises, un « blanchiment » de l'individu atteint et non la guérison.

Il est logique cependant de tendre à cette guérison complète *du premier coup* par un traitement de longue durée, continu, sans arrêts. Il ne doit pas y avoir dans l'amibiase, cette façon de voir a été classique, un « traitement d'attaque » et des « traitements d'entretien ». Comme dans la syphilis, comme dans le paludisme, comme dans la trypanosomiase, il faut abandonner la conception fausse d'un premier blanchiment avec, ultérieurement, des cures ultérieures annuelles ou bi-annuelles, au petit bonheur.

Je n'ai pas ici à m'étendre en détails sur le traitement de la dysenterie amibienne. Qu'il me suffise d'affirmer la nécessité d'un traitement durant 6 à 8 mois, par lequel on fait alterner, sans arrêts, à des doses thérapeutiques convenables, les trois groupes de médicaments que possède notre arsenal actuel : l'émétine, le stovarsol, le yatren ou mieux l'amiphène, produit français.

Cette façon de faire nous a donné pleins succès, non seulement chez des sujets soumis au traitement dès leur infection parasitaire, mais aussi chez des sujets vus au moment d'une rechute de leur maladie. Naturellement, dans le second cas, le traitement continu sera prolongé plus longtemps que la première fois.

M. MONTEL. — Je suis heureux, comme mes collègues cochinchinois, de souscrire d'une façon complète et absolue à la façon de voir de notre collègue MARCEL LEGER, qui est la mienne.

M. LÉPINE. — M. LEGER assimile avec juste raison l'amibiase à la

syphilis en ce qui concerne la durée du traitement. On peut également, comme il le dit, l'assimiler au paludisme, parce qu'il arrive que des malades qui présentent de l'amibiase d'origine tropicale lorsqu'ils retournent en Europe n'ont aucun symptôme pendant de longues périodes, et sont repris de leur affection quand ils retournent à la colonie. Tel est mon propre cas : quand je reviens en France, je ne présente jamais d'amibiase. Il suffit que je retourne dans les régions chaudes pour présenter au bout d'un certain temps une nouvelle poussée qui guérit rapidement par le stovarsol. Jusqu'à présent aucune thérapeutique n'est arrivée à faire disparaître les kystes que j'héberge et qui, chose curieuse, ne manifestent d'activité que dans les régions chaudes.

Deux observations d'amibiase cutanée chirurgicale,

Par M. BOTREAU-ROUSSEL et P. HUARD.

Tout drainage ou toute fistulisation d'un foyer amibien peut être suivi d'une complication toujours grave : l'amibiase cutanée à tendance plus ou moins phagédénique. La réalité de cette lésion, autrefois mise en doute, est maintenant admise sans conteste. Grâce aux examens anatomo-pathologiques de TIXIER, FAYRE, MORENAS et PETOURAUD en France, à ceux d'ENGMAN et MELENEY en Amérique, son mécanisme nous est même parfaitement connu, et, dans une récente revue générale de la question, le Médecin Inspecteur Général DOPTER montrait les analogies histologiques étroites existant entre les lésions de l'amibiase cutanée et celles qui caractérisent le début de l'ulcération intestinale.

Voici maintenant nos observations, l'une est consécutive à un abcès du foie méconnu spontanément fistulisé, la seconde à un anus contre nature pour dysenterie hémorragique.

OBSERVATION I. — *Amibiase cutanée consécutive à un abcès du foie fistulisé spontanément.*

V..., 28 ans, maréchal-des-logis de spahis, entre le 25 mars 1928 dans le service de clinique chirurgicale de l'Hôpital Michel-Lévy, avec le diagnostic suivant : « en observation pour tuméfaction de la région épigastrique, abcès froid de la région xyphoïdienne ».

C'est un homme qui est très amaigri et débilité depuis plusieurs mois déjà, et qui ne s'est jamais remis depuis son dernier séjour au Maroc. Il a obtenu plusieurs fois déjà des congés de convalescence et ses médecins traitants successifs ont fortement pensé à la tuberculose. Son mauvais

état général s'accompagne en effet de poussées fébriles vespérales et de sueurs nocturnes. Au-dessous de l'appendice xyphoïde et attenant au rebord costal gauche on trouve une tuméfaction du volume d'un œuf de cane, tuméfaction mate et très nettement fluctuante. La peau est rouge, très amincie, en imminence de rupture malgré plusieurs ponctions faites antérieurement à son hospitalisation. Les poumons paraissent indemnes tant à l'examen clinique que radiologique. Les radiographies du squelette de la région sont absolument négatives. Enfin, il existe une polynucléose sanguine assez marquée et une fièvre irrégulière, dépassant souvent 38° et parfois 39°. L'ensemble de ces symptômes fait rejeter le diagnostic d'abcès froid tuberculeux, et devant l'imminence de la rupture de cet abcès on se décide à l'inciser sans anesthésie. Le pus jaunâtre mêlé de sang qui s'en écoule ne présente aucun caractère macroscopique bien particulier, mais les examens du laboratoire le montrent amicrobien. Les jours suivants, cette suppuration banale est remplacée par du pus de couleur franchement chocolat; les bords de la plaie deviennent violacés et se recouvrent d'ulcérations polycycliques ayant de 3 à 6 mm. de diamètre. Revoyant alors le malade à l'occasion d'un pansement, le seul aspect du pus me fait porter le diagnostic d'abcès du foie méconnu et un prélèvement fait à la curette à la surface d'une de ces ulcérations montre qu'elles fourmillent d'amibes vivantes. Un traitement émélinien très énergique est institué. Dès le lendemain le pus avait perdu cet aspect chocolat caractéristique. La température qui était la veille de 39° $\frac{2}{2}$ tombe à 37°, elle n'atteindra plus 38°. En 10 jours la guérison est totale, la cicatrisation limitée à la minime incision ne montre plus aucune trace de ces ulcérations polycycliques. En même temps l'état général du malade remonte rapidement, et quand il part en convalescence le 25 avril, soit juste un mois après son entrée, il avait engraisé de 9 kg. Un interrogatoire plus poussé avait appris une fois le diagnostic posé qu'il avait eu plusieurs atteintes de dysenterie au cours de ses séjours antérieurs au Maroc.

Les observations d'amibiase cutanée, après ouverture spontanée ou opératoire d'un abcès du foie à la peau, sont relativement rares. MURCHINSON a signalé autrefois la possibilité d'ulcérations cutanées; mais il les attribue à une nécrose secondaire des côtes; FONTAN a également signalé l'aspect diphtéroïde de la plaie trois jours avant l'apparition d'une cholérragie mais, le contrôle bactériologique manque à ces constatations. Si l'on s'en tient aux seuls faits confirmés par l'examen microscopique, on ne peut retenir (1) que ceux de MENETRIER et TOURAINE, BASSÈRES, CARINI (deux observations), DAGORN et HEYMAN, HEYMAN et RICOU, HEIMBURGER, BIAILLE DE LANGIBAUDIÈRE et THAN TRONG PHUOC, ENGMAN et MELENEY.

Il s'agissait toujours de sujets débilités. Dans deux cas, celui de HEIMBURGER et celui de LANGIBAUDIÈRE et THAN TRONG PHUOC, l'abcès hépatique amibien s'était ouvert spontanément. Dans tous les

(1) OKINCHWITZ (de Bakou) a relevé 7 cas de sphacèle de la peau sur 72 drainages d'abcès du foie. Mais ces 7 observations n'ont pas été suivies bactériologiquement.

autres cas, c'était une complication post-opératoire survenue d'ailleurs à des dates très variables, quelques jours (ENGSMAN et MELENEY), 10 jours (BASSÈRES), 11 jours (DAGORN et HEYMANN), 20 jours (CARINI), plusieurs semaines ou plusieurs mois après l'opération. Livré à lui-même, le processus ulcéreux peut atteindre des dimensions impressionnantes, 18 cm. sur 14 cm., chez le malade de MENETRIER et TOURAINE opéré par LEGUEU; il peut envahir secondairement les tissus sous-jacents, nécroser des côtes (LANGIBAUDIÈRE) ou même les parois de l'abcès hépatique (HEYMANN et RICOU). Généralement, la recherche des amibes à l'état frais est extrêmement simple et ne laisse place à aucun doute. *Elle doit être faite systématiquement*, dès que la plaie opératoire a tendance à prendre un aspect grisâtre, diphthéroïde, ou à s'entourer d'ulcérations polycycliques.

OBSERVATION II. — *Amibiase cutanée consécutive à un anus temporaire pour dysenterie hémorragique grave.*

S..., 25 ans, légionnaire rapatrié du Tonkin, arrive à Marseille le 28 septembre 1929.

Il a une dysenterie qui a évolué sans arrêt, pourrait-on dire, depuis le mois de février. En mai, on l'a rapatrié mais pendant le voyage de retour son état est devenu si grave qu'on a dû le débarquer à Colombo. Il avait une centaine de selles par jour. Pas d'amélioration bien sensible malgré tous les traitements utilisés, émétine, stovarsol, lavements au nitrate d'argent au bleu de méthylène, etc... Il réussit cependant à trouver un navire qui l'accepte à bord malgré son état précaire et il arrive à Marseille le 28 septembre 1929 et est hospitalisé à Michel-Lévy dans le service de Clinique Médicale Exotique du professeur M. BLANCHARD. L'état est grave. Malade très amaigri, ayant par jour 30 à 40 selles constituées en grande partie de sang presque pur dans lesquelles on ne trouve pas d'ailleurs d'amibes. Le 25 octobre aucune modification sensible malgré un traitement énergique totalisant 1 g. d'émétine. Une rectoscopie montre dans le rectum et à la partie inférieure de l'S iliaque plusieurs ulcérations de la dimension d'une pièce de 2 francs, en pleine activité et masquées par des glaires abondantes et sanglantes. Il est difficile de savoir jusqu'où vont ces ulcérations sur le colon. D'après les données cliniques il est probable qu'elles atteignent au moins le colon transverse. Le colon ascendant et le cæcum ne sont pas en effet très douloureux. Le traitement médical n'ayant absolument rien donné et la situation s'aggravant de plus en plus, on décide de mettre les lésions dysentériques au repos par une dérivation des matières, et le malade est transité dans le Service de Clinique Chirurgicale.

Le 28 novembre, sous anesthésie locale, incision oblique de l'hypocondre droit et anus sur la partie flottante du colon transverse par le procédé de VICTOR AUBERT. L'intervention a été faite d'ailleurs par M. VICTOR AUBERT lui-même qui avait eu l'amabilité de venir dans notre service nous faire la démonstration de son excellent procédé. Quatre jours après, ouverture de l'anse au thermocautère. Dans les jours

qui suivent, le malade continue à avoir par l'anus 4 ou 5 évacuations, mais la presque totalité de ses matières est dérivée par l'anus artificiel. Huit jours après l'intervention, ablation des deux crins qui avaient rétréci la plaie.

A ce moment commencent à apparaître des lésions cutanées polycycliques, caractéristiques d'un phagédénisme amibien. Ces lésions augmentent d'une façon extrêmement rapide et grave. Un prélèvement à la curette y révèle les amibes vivantes. On reprend le traitement émé-tine-stovarsol, quinze jours après l'intervention. Petit à petit les lésions cutanées régressent en même temps que l'anus a tendance à se refermer spontanément. La fermeture définitive se fait vers le 15 janvier 1930.

Le 15 février, le malade est considérablement amélioré bien que le nombre des selles varie entre 8 et 10 par jour. Elles contiennent un peu de glaire et du sang. L'asthénie est encore assez considérable, mais les forces reviennent de jour en jour et il peut se lever, peut même monter les escaliers. Son appétit est bon.

Vers la fin mars, l'amélioration est telle que le malade sort sur sa demande presque complètement guéri. Malgré ses promesses, il n'a jamais donné de nouvelles. Au moment du départ il persistait autour de la cicatrice de l'entérostomie une sorte d'induration violacée de la peau, recouverte de fines squames. C'était la cicatrice, assez peu esthétique, des lésions d'amibiase cutanée.

Les faits de ce genre sont d'une grande rareté. Dans l'observation de WARREN H. COLE et L. HEIDEMAN (*Jl. of Med. Assoc.*, 16 février 1929), après une appendicectomie avec drainage, il se développa un ulcère gangréneux de la paroi abdominale qui fut considéré comme un ulcère amibien, et s'améliora rapidement par l'émétine. Mais, ce malade n'avait jamais eu de dysenterie, et le Professeur CARNOT, qui analysa cette observation dans *Paris-Médical*, 1930, ne la trouve pas complètement démonstrative, parce qu'on n'a jamais trouvé d'amibes dans les selles de ce malade.

Une seconde observation américaine, celle d'ENGMAN et MELENEY est au contraire indiscutable, puisque les amibes ont été mises en évidence à la fois dans les sécrétions purulentes de la plaie et dans les coupes des lésions cutanées. Il s'agissait d'une résection segmentaire de l'angle colique droit pour tumeur; le côlon réséqué présentait une ulcération amibienne typique, mais sans amibe visible sur les coupes qui furent faites. Les suites opératoires furent troublées par l'apparition de fistules duodéno-coliques deux mois après l'opération et d'ulcérations phagédéniques des téguments abdominaux. Ces lésions renfermaient des amibes mises en évidence au cinquième mois dans le pus de la plaie et sur des coupes très démonstratives après biopsie cutanée, coupes que THALHEIMER a reproduites dans le *Journal de Chirurgie* (mars 1932). Mort huit mois après l'opération initiale par iléus et péritonite consécutive.

Comme autres observations de phagédénisme amibien para-intes-

tinal, nous n'avons trouvé que celles de TIXIER, L'AVRE, MORENAS et PETOURAUD (ulcérations périnéales amibiennes quelque temps après le début d'une dysenterie) et celle de MARWITS et VAN STEENIS (amibiase cutanée après ouverture d'un phlegmon périnéal). De même, nous avons fouillé de nombreuses observations d'appendicostomie ou d'entérostomie pour amibiase; nous avons reçu les observations de BRUN et MASSELOT, GAMINARIA et BARLING qui ont fait en foyer amibien des exclusions coliques ou des résections coliques segmentaires, nous n'avons pas trouvé trace de lésions amibiennes cutanées.

Le cas échéant, le diagnostic n'est pas difficile, l'irritation cutanée et même la digestion de la peau à proximité de certaines entérostomies ne ressemblent en rien à la nécrose tissulaire ou aux ulcérations polycycliques amibiennes. Soit qu'on doute, soit qu'on veuille confirmer le diagnostic, il va sans dire que la recherche des amibes sera systématiquement toujours faite.

M. RODHAIN. — Ces complications étaient jadis assez fréquentes, mais nous avons maintenant en main l'émétine et, grâce à ce remède, les complications deviennent heureusement de plus en plus rares.

Séance de Travail du jeudi 9 février (matin).

Mode de transmission des protozoaires sanguicoles
et particulièrement des leishmanioses
(Rapport introductif)

Par S. ADLER,

Directeur de laboratoire à l'Institut de parasitologie
de l'Université hébraïque à Jérusalem.

Monsieur le Président,
Mes chers Collègues,

Je vous remercie bien vivement pour le grand honneur que vous m'avez fait en m'invitant à exposer le mode de transmission des protozoaires sanguicoles.

Les découvertes faites dans ce domaine dans les quarante dernières années, particulièrement les recherches de SMITH et KILBORNE, en 1893, sur la transmission de la fièvre du Texas, la démonstration du cycle évolutif du parasite du paludisme des oiseaux par ROSS, les travaux de BRUCE, KLEINE et autres sur la transmission des trypanosomes pathogènes d'Afrique, toutes ces recherches sont sans doute des événements de haute importance dans l'histoire moderne.

Il n'y a pas de sujet plus convenable pour notre *Société* qui a toujours réuni des protozoologistes éminents, y compris l'immortel LAVERAN.

Dans ma conférence, je ferai un résumé très bref de nos connaissances sur la transmission des protozoaires sanguicoles et je serai obligé de faire des références fréquentes à des phénomènes bien familiers à nos collègues.

Dès 1892, RICHARD PFEIFFER, avec une intuition remarquable, a suggéré une analogie entre les cycles évolutifs du paludisme humain et des coccidies intestinales du lapin. En 1899, notre maître distingué MESNIL a très clairement indiqué la relation phylogénétique entre les hématozoaires et les coccidies intestinales. Cette relation fut confirmée par des recherches ultérieures, particulièrement celles de REICHENOW et NÖLLER, et il est impossible

de comprendre le cycle évolutif de ces organismes que REICHENOW a appelés *Hemococcidia*, sans référence aux formes intestinales.

Chez quelques *Coccidiomorpha*, qui sont exclusivement des parasites intestinaux, on voit déjà une tendance à l'invasion des tissus sous-épithéliaux, et c'est dans cette tendance qu'on cherche l'origine du parasitisme du sang : *Isospora rivolta* (GBASSI, 1879), parasite de l'épithélium intestinal, fut trouvé occasionnellement dans le tissu sous-épithélial par WENYON et SHEALHER (1925). Les mêmes auteurs ont démontré que *I. bigemina*, dont le développement au stade chronique s'accomplit dans le tissu sous-épithélial, au stade aigu de l'infection se développe dans les cellules de l'épithélium.

Le cas le plus simple de transmission d'un hématozoaire coccidien est celui du genre *Klossiella*. La schizogonie s'accomplit dans les cellules endothéliales des capillaires des reins et autres organes, tandis que la sporogonie s'accomplit dans les tubuli des reins, et les oocystes sortent avec l'urine. La transmission aux cobayes s'effectue par l'ingestion d'oocystes mûrs.

La forme la plus primitive de transmission des sporozoaires sanguicoles par les invertébrés est mécanique : transfert de sporozoïtes directement d'un vertébré à l'autre ; c'est le cas de *Schellackia bolivari*, REICHENOW, 1919. Le développement de ce sporozoaire est, selon les recherches de REICHENOW, dans l'épithélium intestinal des lézards *Acanthodactylus vulgaris* et *Psammodromus hispanicus*. Seulement le macrogamète est développé et fertilisé dans le tissu sous-épithélial. Les sporozoïtes s'échappent de l'oocyste mûr et envahissent le sang où ils s'établissent dans les globules rouges. C'est alors seulement le sporozoïte qui est sanguicole. La transmission d'un lézard à l'autre s'accomplit mécaniquement par l'ingestion de l'acarier *Liponyssus saurorum*, contenant des sporozoïtes pris à un lézard déjà infecté.

Lankesterella minima (CHAUSSAT, 1850) montre un stade de parasitisme sanguicole plus avancé, puisque la schizogonie et la sporogonie s'accomplissent dans les cellules endothéliales de capillaires et les sporozoïtes envahissent l'hématie. Le transfert des sporozoïtes d'un crapaud à l'autre s'effectue, selon NÖLLER, par l'hirudinée *Hemiclepsis marginata*.

Il y a transmission biologique des sporozoaires sanguicoles dans le cas où la sporogonie s'accomplit dans un invertébré.

Les espèces des genres *Hepatozoon* et *Karyolysus* sont transmises d'un hôte vertébré à l'autre par l'ingestion du vecteur arthropode contenant des sporozoïtes contenus dans des oocystes mûrs ou en étant sortis. Dans ces deux genres, un vecteur peut infecter seulement un individu vertébré.

Dans les genres *Halteridium*, *Plasmodium* et *Hæmogregarina*, la transmission s'accomplit par piqûre respectivement de *Lynchia maura*, de moustiques et d'hirudinées. Il est alors évident qu'un seul vecteur peut infecter plusieurs hôtes vertébrés, par exemple : MITZMAIN a infecté 9 êtres humains de malaria dans une période de deux semaines, par un seul anophèle.

Le grand avantage de la transmission biologique, c'est la production d'un grand nombre de sporozoïtes dans l'hôte invertébré, par exemple, chaque macrogamète fertilisé de *Hepatozoon canis* peut produire de 800 à 900 sporozoïtes, et chaque macrogamète fertilisé de *Plasmodium* peut produire un très grand nombre de sporozoïtes.

Dans le cas d'adaptation très avancée du sporozoaire au vecteur, il y a invasion par les sporozoïtes des glandes salivaires, comme par exemple les genres *Halteridium* et *Plasmodium*, et l'inoculation des sporozoïtes de ces parasites à un vertébré pendant la piqûre est inévitable, tandis que dans les cas de transmission mécanique (*Klosiella*, *Schellackia*), et aussi sans la transmission biologique plus primitive (*Hepatozoon*), l'infection d'un hôte nouveau s'effectue par l'accident plus ou moins fréquent de l'ingestion d'insecte vecteur par l'hôte vertébré.

Il reste seulement à mentionner brièvement les *Piroplasmidés*. Aucun fait n'est mieux établi que la transmission des *Piroplasmidés* par les tiques ; néanmoins, par suite des difficultés techniques, les détails du cycle évolutif de ces sporozoaires ne sont pas encore connus avec exactitude et il n'est pas encore possible de comparer leur cycle évolutif avec ceux des autres sporozoaires, mais il est certain que les sporozoïtes se trouvent dans les glandes salivaires des tiques vectrices.

L'étude du cycle évolutif des *Piroplasmidés* offre un important champ de recherches.

HÉMOFLAGELLÉS

En 1900, LOUIS LÉGER a suggéré que certains trypanosomes dérivent de formes similaires parasites des insectes, tandis que MINCHIN, au contraire, prétend que les Trypanosomides sanguicoles étaient à l'origine des parasites intestinaux de vertébrés, qu'ils ont passé de l'intestin au sang, puis se sont adaptés aux invertébrés hématophages. Plus tard, MINCHIN, grâce à la similitude évidente des leishmanies et trypanosomes de vertébrés aux *Leptomonas* et *Grithidia* des insectes, a accepté la théorie de LÉGER.

Actuellement, ces deux théories ne sont pas mutuellement exclusives puisqu'il y a des *Leishmania* parasites de l'intestin des lézards

(*Chameleo vulgaris* et *Acanthodactylus syriacus*) et une espèce, *L. henrici*, fut trouvée par MARCEL LÉGER dans le rectum et le sang des lézards. La forme la plus primitive du parasitisme, celle de la voie alimentaire, est apparue probablement chez les insectivores (tels que les lézards). Avec la transition au parasitisme du sang, se présentait la possibilité d'adaptation aux invertébrés hématophages, non nécessairement de la même espèce, qui fut l'origine de l'infection.

Dans le genre *Trypanosoma*, il n'existe pas de cas connu de parasitisme intestinal chez un vertébré, quoique beaucoup de trypanosomes envahissent le sang par la voie alimentaire. Mais quel que soit le mode d'adaptation des trypanosomes et des leishmanies au parasitisme du sang, leur similitude évidente aux formes leptomonades et crithidiennes, qui se trouvent dans le canal alimentaire des insectes piqueurs et non-piqueurs, ne laisse pas douter de leur origine.

La tendance des flagellés intestinaux à faire invasion dans les tissus et même dans le sang est bien connue. Dès 1889, DANILEVSKY a trouvé que *Hexamita intestinalis*, parasite intestinal du crapaud, peut faire invasion dans le sang, et cette observation fut confirmée plusieurs fois. En 1920, WENYON a trouvé *Trichomonas hominis* dans le tissu sous-épithélial et PENTAMALLI (1923) a même trouvé ce protozoaire dans le sang humain.

Eutrichomastix lacertæ, parasite très commun des lézards, nous montre un exemple très instructif de la manière possible d'adaptation d'un flagellé intestinal au parasitisme du sang, et finalement sa transmission par un invertébré hématophage, avec lequel il n'avait, au commencement, aucun contact biologique.

CHATTON (1918) a démontré par culture la présence d'*Eutrichomastix* dans le sang de 3 sur 136 geckos (*Tarentola mauritanica*). REICHENOW (1921) a trouvé deux lézards, *Lacerta viridis* et *L. muralis*, avec infection du sang par *Eutrichomastix lacertæ*. Les acariens *Liponyssus saurorum*, trouvés sur un spécimen de *Lacerta muralis*, contenaient *E. lacertæ* dans l'intestin. Les flagellés étaient libres et aussi inclus dans les cellules phagocytaires de l'intestin. Chez des lézards *L. muralis* récemment éclos, ayant mangé des acariens infectés, REICHENOW a trouvé une infection par *E. lacertæ*.

Mais toutes ces observations concernent des phénomènes relativement rares. Actuellement, le seul genre de flagellés qui n'ait aucune relation avec les flagellés d'insectes et qui soit parasite sanguicole (des poissons), c'est le genre *Trypanoplasma* qui se trouve aussi comme parasite intestinal des poissons et qui est plus proche des parasites intestinaux, comme *Prowazekella*, que des *Trypanosomidæ*. Comme L. LÉGER l'a indiqué, la transmission se produit par une sangsue.

La transmission de trypanosomes, dont le cycle est plus ou moins connu, peut s'effectuer de deux façons, par contamination et par piqure.

a) La première façon s'applique à tous les trypanosomes qui prennent une « position postérieure » dans l'insecte transmetteur comme *Trypanosoma lewisi*, *Tryp. cruzi*; mais il peut aussi s'appliquer aux trypanosomes qui ne se multiplient pas dans le canal intestinal du vecteur, comme par exemple le trypanosome des canaris qui, selon les observations de MACFIE et THOMSON, traverse la paroi intestinale des acariens et se multiplie dans leur coelome. Il est possible que le mode contaminatif de transmission s'applique aussi au *T. platyductyli*, parasite du gecko *Tarentola mauritanica*, qui prend une « position antérieure » dans le *Phlebotomus parroti*, comme l'ont démontré ADLER et THEODOR.

La transmission des trypanosomes, qui adoptent une « position postérieure », s'effectue par l'ingestion totale de l'insecte transmetteur (comme *Tryp. melophagi* transmis aux moutons par l'ingestion de *Melophagus ovinus*; *Tryp. theodori* HOARE transmis aux chèvres par l'ingestion de *Lipoptena caprina*; *Tryp. grayi* transmis au crocodile par l'ingestion de *Glossina*), ou par l'introduction dans la bouche ou dans la peau des trypanosomes infectants déposés dans les excréments des insectes transmetteurs, pendant qu'ils mangent (par exemple *T. lewisi* et *T. cruzi*).

Il est important de distinguer entre ces deux modes de transmission, parce que, par le premier, un transmetteur ne peut infecter qu'un seul hôte vertébré, tandis que, par le second, un seul insecte peut infecter plusieurs hôtes.

b) Les trypanosomes transmis par piqure sont ceux de poissons et d'amphibiens, qui leur sont transmis par les hirudinées, et ceux d'autres vertébrés qui adoptent une « position antérieure » chez l'insecte transmetteur, comme *T. gambiense*, *T. vivax*, etc.

Le terme « position antérieure » est général et comprend des conditions variées. Le cycle primitif des Trypanosomidés chez les insectes est celui qui se caractérise par la « position postérieure » et nous devons penser que les cycles spécialisés qui se caractérisent par la « position antérieure » chez les insectes transmetteurs proviennent de conditions plus primitives.

Nous devons alors nous attendre à trouver, et en fait nous trouvons, une graduation depuis les Trypanosomidés qui prennent une « position postérieure », dont les formes infectantes se trouvent dans l'intestin postérieur et le rectum du transmetteur, jusqu'aux Trypanosomides dont le stade final de développement se trouve dans les glandes salivaires du transmetteur.

T. platyductyli produit une infection très forte chez *Phlebotomus*.

mus parroti, dans laquelle les flagellés n'entrent pas dans l'intestin postérieur, mais remplissent tout l'estomac et montent à l'œsophage, au pharynx, à la bouche, cependant n'atteignent ni la trompe ni les glandes salivaires. La transmission expérimentale, comme l'ont trouvé ADLER et THEODOR, se réalise facilement par l'ingestion de phlébotomes infectés par le gecko, et la transmission par piqûre n'est pas encore réalisée.

Dans les cas de *T. vivax* et *T. congolense*, les formes infectantes se trouvent dans la trompe de *Glossina*, tandis que, dans les cas de *T. brucei* et *T. gambiense*, ils se trouvent dans les glandes salivaires. Dans le dernier cas, l'inoculation de trypanosomes aux hôtes vertébrés pendant la piqûre est inévitable, tandis que, dans le cas de *T. platydyctyli*, bien que la « position antérieure » soit réalisée, la transmission se réalise par l'accident de l'ingestion et la transmission par piqûre n'est pas certaine. Il est évident alors que le terme « position antérieure » contient trois conditions différentes : l'infection salivaire, l'infection antérieure de la trompe et l'infection en arrière de la trompe (rétroproboscis).

Dans le cas des Trypanosomidés sanguicoles, comme dans le cas des sporozoaires hémozoïques, la transmission qui s'effectue par le mode plus ou moins fréquent, mais essentiellement accidentel, de contamination, se développe dans la façon certaine et parfaite d'inoculation par la salive pendant la piqûre.

Il y a deux trypanosomes qui méritent une attention spéciale : *T. equiperdum* et *T. evansi*. Le premier est transmis par le coït, mais on peut supposer qu'à l'origine ce trypanosome était transmissible par un insecte hématophage, mais après que la relation biologique fut rompue entre l'insecte et le vertébré, le trypanosome s'adapta à la transmission directe d'un cheval à l'autre. Nous trouvons l'indication d'une telle possibilité dans le *T. cruzi* qui peut pénétrer par les membranes muqueuses, et aussi, d'après BRUMPT, par la peau normale de jeunes souris.

Dans le cas de *T. evansi*, le mode de transmission n'est pas encore éclairci. On accepte que la transmission est mécanique et qu'elle se fait par le moyen des insectes hématophages dont le repas sur un animal infecté fut interrompu et complété sur un animal sain. La distribution de ce trypanosome ne s'accorde avec aucune théorie de transmission mécanique et indique au contraire que cette transmission est faite par un insecte dans lequel il y a un cycle biologique. Si la transmission était mécanique, nous devrions trouver une distribution irrégulière du trypanosome, mais, en fait, nous trouvons des centres bien limités où la probabilité de l'infection est très grande. Les indigènes, qui connaissent très bien ces centres d'infection, évitent d'y amener leurs chameaux et ils asso-

cient la haute endémicité à la présence des tabanides. Dans ce cas, cette notion populaire mérite notre considération. Dans le Soudan, selon FRY (1911), le trypanosome est associé à *Tabanus suffis* et *Tabanus taniola*. En 1908, WENYON travaillant dans le Soudan a inoculé aux rats des crithidies prises de l'intestin postérieur de *Tabanus socius*, mais sans résultat. Cette expérience ne suffit pas pour exclure les tabanides comme transmetteurs. Les observations de PATTON (1920), qui a trouvé en Mésopotamie un centre de grande endémicité et où il y avait beaucoup de *Tabanus glaber* infectés de *Crithidia*, soutiennent la théorie de transmission par les tabanides.

Le nombre des espèces de *Leishmania* des lézards, chiens et hommes, que nous devons considérer, est relativement borné. Chez les lézards, il y a des espèces qui sont purement des parasites du tube digestif, comme *Leishmania chameleonis* Wenyon, (1921) un parasite du rectum chez les caméléons et une *Leishmania* de *Acanthodactylus syriacus*, dans lequel les formes leptomonades sont attachées par leur flagelle à l'épithélium intestinal. Dans ces espèces, la transmission est possible par l'ingestion des insectes infectés, ou directement par les excréments infectés, mais il manque encore des observations expérimentales concernant ce sujet.

Leishmania henrici (M. Leger, 1918), découverte par MARCEL LEGER chez les lézards du genre *Anolis*, est pour le moment un cas unique parce qu'il se trouve souvent dans le rectum, mais occasionnellement aussi dans le sang. Cette espèce présente alors la forme la plus primitive de *Leishmania* du sang. On doit supposer que la transmission se produit par l'ingestion d'un insecte infecté, ou directement par les excréments.

Les autres *Leishmania* des lézards : *L. haemidactyli* (MACKIE, Gupta et Swaminath, 1922), *L. ceramodactyli* Adler et Theodor, 1929, *L. agamæ* David, 1929 et *L. tarentolæ* Wenyon, 1921 sont toutes parasites du sang ou plutôt du système réticulo-endothélial, qui peut faire invasion dans le sang. Ces *Leishmania*, comme celles de l'homme et du chien, ne peuvent pas vivre longtemps en présence des bactéries et on doit chercher l'agent transmetteur parmi les insectes hématophages qui ont le tube alimentaire stérile. Les agents transmetteurs sont probablement les phlébotomes du groupe *minutus* qui piquent les lézards.

Dans le cas de *L. ceramodactyli*, le mode de transmission est clair. Le phlébotome, *P. papatasi*, s'infecte facilement par piqûre des lézards parasités. Les flagellés passent par un cycle et s'installent dans l'intestin postérieur et le rectum de l'insecte. On suppose qu'ils prennent la même position dans l'une ou l'autre des espèces de phlébotomes du groupe *minutus* qui se trouvent à Bagdad

(*P. minutus*, *P. iraqi*, *P. bagdadis*), parce que les *Leishmania* sont, pour la plupart, constantes dans leur relation envers les différentes espèces de phlébotomes, bien que leur pouvoir infectant soit variable. La transmission s'accomplit alors par l'ingestion d'un phlébotome infecté.

Le transmetteur de *L. agamæ* n'est pas encore connu. DAVID (1929) a trouvé que cette espèce est un parasite commun chez *Agama stellio* de Tibériade, mais on ne la trouve pas chez le même lézard à Jérusalem. Il faut remarquer que les phlébotomes du groupe *minutus* sont très rares à Jérusalem, mais on trouve à Tibériade trois espèces : *P. minutus*, *P. tiberiadis* et *P. africanus* ; un ou plusieurs d'entre eux sont probablement les transmetteurs.

L. tarentolæ, un parasite de *Tarentola mauritanica*, est le plus intéressant des *Leishmania* de lézards. Il est déjà certain que cette espèce n'est pas identique aux *Leishmania* de l'homme et du chien. ADLER et THEODOR (1931) ont démontré qu'il est impossible d'infecter *T. mauritanica* avec *L. infantum*, et à Catane existe un grand centre endémique de leishmaniose viscérale où le gecko *T. mauritanica* est très commun, mais il n'est pas infecté avec *Leishmania*. Le plus grand centre de *L. tropica* est à Bagdad, mais le gecko *T. mauritanica* n'y existe pas et la seule *Leishmania* de lézards trouvée est *L. ceramodactyli*.

L. tarentolæ n'a pas de groupes agglutinines communs avec *L. agamæ* et *L. ceramodactyli*, mais elle en a avec les *Leishmania* humaines. Cette *Leishmania*, comme celle de l'homme, prend une « position antérieure » dans le phlébotome *P. papatasi*. Le transmetteur est très probablement un phlébotome du groupe *minutus* dans lequel la *Leishmania* prend une « position antérieure ». Puisque *L. tarentolæ* ne se trouve pas à Catane, où le gecko et le phlébotome *P. parroti* sont très fréquents, et où *P. minutus* ne fut pas trouvé, il est probable que le transmetteur est *P. minutus* qui est très fréquent en Algérie où cette *Leishmania* est très répandue.

L. tarentolæ mérite la plus grande attention des protozoologistes, particulièrement au point de vue de sa transmission qui pourra éclaircir la question de l'évolution des *Leishmania*. L'adoption d'une position antérieure par une *Leishmania* des lézards insectivores a la plus grande signification.

La condition la plus primitive, c'est-à-dire la « position postérieure », n'admet qu'un seul mode de transmission : la voie contaminative. La position antérieure, dans une leishmaniose des lézards insectivores, admet deux modes de transmission : par contamination (c'est-à-dire par ingestion) et par piqûre. Savoir si *L. tarentolæ* est transmise par piqûre ou par ingestion ou par les deux est un important problème de recherches futures.

Les seuls insectes qu'il est possible de considérer aujourd'hui comme transmetteurs des leishmanioses humaines et canines sont les phlébotomes. En fait, les recherches sur les leishmanioses humaines sont liées à l'étude des phlébotomes, comme celles de la malaria sont liées aux connaissances des moustiques.

Il est nécessaire de référer brièvement à trois autres arthropodes qui ont été considérés comme transmetteurs possibles. PATTON (1912) a démontré que, dans les punaises *Cimex rotundatus* gorgées du sang des malades de kala-azar, *L. donovani* se développe en formes leptomonades, et l'auteur a conclu que cet insecte est le transmetteur. Il est certain que la punaise n'est pas la transmettrice du kala-azar ; sa distribution n'est pas similaire à celle de la maladie et il n'y a aucune relation entre les punaises et les protozoaires. Mais en tout cas, ce travail de PATTON a une valeur, parce qu'il a démontré pour la première fois l'exflagellation d'une *Leishmania* dans un insecte à tube digestif stérile.

En fait, sous conditions artificielles qu'ine se trouvent jamais dans la nature, toute une variété de leptomonades peuvent vivre dans des insectes qui ne sont pas leurs hôtes naturels, par exemple : un phytoflagellé, *Herpetomonas oncopelti*, parasite de *Asclepias syriaca*, peut vivre au moins 12 jours dans *Phlebotomus papatasi*.

C. NICOLLE a suggéré l'idée que la puce du chien, *Ctenocephalus canis*, est probablement le vecteur du kala-azar des chiens et des enfants, mais aujourd'hui on ne peut plus soutenir cette thèse que NICOLLE a d'ailleurs abandonnée depuis longtemps. Il suffit de mentionner que les puces prises sur un chien naturellement infecté ne contenaient pas de *Leishmania*, tandis que, chez les phlébotomes (*Phlebotomus perniciosus*) qui se sont nourris sur le même chiens, on a trouvé plus de 90 0/0 d'infectés.

BLANC et CAMINOPETROS (1930) supposent que la tique *Rhipicephalus sanguineus* transmet le kala-azar de l'homme et du chien en Grèce. Ces auteurs ont fait un broyage de tiques prises sur un chien infecté et l'ont inoculé aux spermiophiles dans lesquels se développait une leishmaniose viscérale. Il est peu probable que la tique joue un rôle dans la transmission du kala-azar. Des formes flagellées ne furent jamais trouvées, même dans les tiques gorgées sur un chien infecté. Chez les chiens naturellement infectés de kala-azar, la peau est uniformément infectée et les arthropodes hématophages qui piquent les chiens ingèrent des parasites. Il n'y a aucun développement biologique des parasites dans la tique, dont la distribution ne correspond pas à celle de la maladie.

Il faut souligner que les centres endémiques des leishmanioses sont de deux types : l'un, où hommes et chiens sont infectés, et l'autre, où seuls les êtres humains sont infectés. Par exemple : dans

les pays méditerranéens, les êtres humains et les chiens sont infectés de leishmaniose viscérale ; à Bagdad, de leishmaniose cutanée ; dans l'Inde seulement les êtres humains sont infectés de leishmaniose viscérale, et en Palestine de leishmaniose cutanée. Dans tous les centres où se trouve la leishmaniose canine, on trouve aussi l'infection chez les nourrissons et, au contraire, là où on ne trouve pas de maladie canine, l'infection des enfants âgés de moins de 12 mois est très rare. Dans les pays méditerranéens, on trouve 13 o/o de tous les cas chez les nourrissons. Mc COMBIE YOUNG a trouvé dans l'Inde, parmi 17.724 malades, seulement 11 cas de maladie chez les enfants de moins de 12 mois. La coïncidence de la distribution de la maladie canine et infantile est trop constante pour être accidentelle et, dans les centres, la transmission s'effectue certainement par piqûre, puisqu'une transmission par contamination n'est pas admissible chez des enfants si jeunes.

Dans les cas de leishmaniose cutanée, il est maintenant certain que les maladies de l'homme et du chien sont identiques : un être humain a été infecté par l'inoculation d'une souche de *L. tropica* prise sur un chien naturellement infecté et le virus a passé par trois autres êtres humains.

Il est très probable que les leishmanioses viscérales de l'homme et du chien sont identiques, comme l'ont suggéré NICOLLE et CONSEIL. Il est très important de souligner que le pourcentage d'infection chez les phlébotomes (*P. perniciosus*), qui piquent l'homme infecté de kala-azar méditerranéen, est négligeable par rapport au pourcentage d'infection produite par piqûre des chiens infectés.

Il faut résumer brièvement l'histoire des transmissions de leishmanioses humaines et canines par les phlébotomes.

*
* *

Dans le cas de LEISHMANIOSE CUTANÉE par *L. tropica*, c'est WENYON qui a fourni la première évidence. Cet auteur a trouvé à Alep 6 o/o des phlébotomes infectés de formes leptomonades. D'après nos connaissances actuelles sur les phlébotomes de la Syrie, il est évident que WENYON travaillait surtout avec *P. papatasi* et *P. sergenti* et qu'il a observé des infections naturelles de *L. tropica* chez ces phlébotomes.

Les frères SERGENT, PARROT, DONATIEN et BÉGUET (1921) ont infecté un être humain avec le bouton d'Orient, par une inoculation de phlébotomes broyés, capturés à Biskra. Des formes leptomonades n'étaient pas observées dans le broyage, mais il est certain qu'elles y étaient.

L'auteur a trouvé des infections naturelles de leptomonades chez

P. papatasi, à Jéricho en 1924 (pendant l'été). L'année suivante, ADLER et THEODOR, examinant un grand nombre de phlébotomes, ont constaté une infection naturelle de 10/100 dans *P. papatasi*, à Jéricho, et ils ont communiqué le bouton d'Orient à trois hommes par inoculation de flagellés pris sur des phlébotomes naturellement infectés. Les phlébotomes (*P. papatasi*) gorgés sur le bouton d'Orient s'infectaient de *L. tropica* et le cycle des flagellés dans ces phlébotomes était étudié. Des êtres humains furent inoculés expérimentalement avec succès par des flagellés pris d'un phlébotome infecté artificiellement. PARROT et DONATIEN (1927), indépendamment de nos études, ont trouvé à Biskra une infection naturelle de *L. tropica* dans *P. papatasi* et ils ont étudié le cycle de *L. tropica* dans ce phlébotome, infecté sur des souris, avec des résultats identiques aux nôtres.

ADLER et THEODOR (1928) ont infecté un phlébotome *P. sergenti* en le mettant à piquer un bouton d'Orient, et un homme fut infecté par l'inoculation des flagellés pris d'un phlébotome, *P. sergenti*.

Des phlébotomes (*P. papatasi*), infectés de *L. tropica*, ont piqué douze hommes et un chien; mais seulement un homme fut infecté. Pour des raisons diverses, cette expérience, bien que suggestive, ne fut pas considérée comme concluante.

Dans les cas de LEISHMANIOSE AMÉRICAINE, le travail d'ARAGAO (1922), qui a infecté un chien par inoculation d'un broyage de phlébotomes (*P. intermedius*), lesquels avaient piqué un homme infecté, indique que le vecteur est aussi une ou plusieurs espèces de phlébotomes.

L'étude expérimentale de la transmission de la LEISHMANIOSE VISCÉRALE commence avec le travail de KNOWLES, NAPIER et SMITH (1924) qui ont infecté le phlébotome *P. argentipes* avec *L. donovani* sur un malade de kala-azar. Cette découverte fut confirmée par CHRISTOPHERS, SHORTT et BARRAUD (1925), qui ont étudié le cycle évolutif de *L. donovani* dans le phlébotome.

YOUNG et HERTIG (1926), PATTON et HINDLE (1926) ont infecté *P. chinensis* et *P. mongolensis* sur le hamster chinois. ADLER et THEODOR (1930-1931) ont infecté le phlébotome (*P. perniciosus*) avec *L. infantum* sur l'homme et sur un hamster et *P. major* sur les hamsters. ADLER, THEODOR et LOURIS (1920) ont infecté *P. perniciosus* var. *tobbi* et *P. major* var. *syriacus* en leur donnant à manger des cultures de *L. infantum* (souches palestiniennes et italiennes). CHODUKIN (1928) a infecté des phlébotomes d'espèce inconnue sur un chien infecté de kala-azar. PARROT, DONATIEN et LESTOQUARD (1930) ont trouvé des formes leptomonades sur des phlébotomes *P. perniciosus* qui étaient gorgés de sang d'un chien

malade de kala-azar. ADLER et THEODOR (1930-1931) ont infecté *P. perniciosus* et *P. major* en leur donnant à piquer des chiens infectés de kala-azar.

LES DIFFÉRENTES ESPÈCES DE PHLÉBOTOMES ET LEURS RELATIONS AVEC LES LEISHMANIA.

Même avant les recherches expérimentales, SINTON a déclaré justement que la répartition de *P. argentipes* dans l'Inde correspond à celle du kala-azar et que la répartition de *P. sergenti* var. *alexandri*, dans l'Inde correspond à celle du bouton d'Orient. Cet auteur (1925) a suggéré la possibilité que *P. perniciosus*, très parent de *P. argentipes*, est le vecteur du kala-azar méditerranéen. En dehors de l'Inde, la distribution des Leishmanioses ne correspond pas exactement à celle, des phlébotomes cités par SINTON; par exemple, la répartition du kala-azar méditerranéen est plus grande que celle de *P. perniciosus*, mais c'est le grand mérite de SINTON d'avoir essayé d'établir une corrélation entre la répartition des *Leishmania* et celle des phlébotomes (En Sicile la répartition de *L. infantum* correspond nettement à celle de *P. perniciosus*).

Trois espèces de phlébotomes : *P. papatasi*, *P. sergenti* et *P. caucasicus*, furent infectées par *L. tropica* et cependant la répartition de la maladie, qui est associée sans exception à la présence des phlébotomes, ne correspond pas toujours exactement à la répartition de ces espèces. L'explication de ce phénomène se trouve dans les différences biologiques, dont nous parlerons plus tard, des souches variées de *L. tropica*. A Bagdad, la répartition de *L. tropica* coïncide avec celle de *P. sergenti*; en Palestine et en Algérie avec celle de *P. papatasi*.

La leishmaniose viscérale est toujours associée avec des phlébotomes du groupe *major*; par exemple, *P. argentipes* dans l'Inde, *P. chinensis* en Chine, *P. perniciosus* en Italie, Malte et Algérie, *P. major* en Grèce. Il y a d'autres phlébotomes du groupe *major* dans les pays méditerranéens qui méritent d'être étudiés; par exemple, *P. major* var. *tobbi*, *P. macedonicus*, *P. major* var. *syriacus*, etc... Dans les centres endémiques du Soudan, un phlébotome de ce groupe n'est pas encore connu, mais sera certainement trouvé.

COMMENT SE COMPORTENT LES LEISHMANIES DANS LES PHLÉBOTOMES

Il y a deux facteurs à considérer dans le parasitisme naturel et expérimental des *Leishmania* dans les phlébotomes : le type de cycle évolutif et la sensibilité des phlébotomes à l'infection.

Dans le phlébotome approprié, les cycles évolutifs de toutes les *Leishmania*, humaines et canines, sont semblables. Dans chaque cas les flagelles se multiplient, montent au cardia où ils s'attachent au rhabdiorium par leurs flagelles et l'infection peut s'étendre à l'œsophage, le pharynx, la bouche et même jusqu'à la trompe. Ces *Leishmanies* prennent alors une position *antérieure* dans la trompe, et plus souvent en arrière de la trompe, mais il faut souligner que des flagellés n'ont jamais été trouvés dans l'appareil salivaire.

En fait, il y a des différences individuelles de cycle évolutif des *Leishmania* variées dans leurs vecteurs respectifs, et ces différences, bien qu'elles soient petites, méritent l'attention parce qu'elles ont peut-être une valeur étiologique.

Chez *P. sergenti* infecté de *L. tropica*, l'infection de la trompe est plus fréquente que chez *P. papatasi*.

Le développement de *L. infantum* de Catane dans *P. perniciosus* est beaucoup plus rapide que celui de *L. donovani* de l'Inde dans *P. argentipes*; par exemple, *L. donovani* arrive au pharynx de *P. argentipes* dans le délai de 6 jours (à 28° C.), tandis que *L. infantum* arrive au pharynx de *P. perniciosus* après 3 jours (à 27°-30° C.).

Ce qui est plus important, c'est que les flagellés de *L. donovani* dans *P. argentipes* arrivent jusqu'à la bouche ou un peu plus en avant, tandis que les flagellés de *L. infantum* arrivent même jusqu'aux dents de l'épipharynx de *P. perniciosus*. Cette dernière observation est d'accord avec le caractère le plus typique du kala-azar méditerranéen, c'est-à-dire sa fréquence chez les nourrissons.

Le pouvoir infectieux chez les différentes *Leishmania* est très grand pour les phlébotomes appropriés.

Le pouvoir de *L. tropica* d'infecter le phlébotome *P. papatasi* varie selon l'origine de la souche du protozoaire. Les souches d'origine palestinienne sont beaucoup plus infectieuses pour *P. papatasi* que celles d'origine bagdadienne; par exemple, 80 o/o des phlébotomes qui ont ingéré une émulsion de *L. tropica* d'origine palestinienne, contenant 100 flagellés dans 0 mm³ 10, acquièrent l'infection de *L. tropica*, mais pas plus de 50 o/o s'infectent avec une émulsion d'une souche bagdadienne contenant 700-800 flagellés dans 0 mm³ 10.

L'expérience suivante est instructive: un être humain était infecté expérimentalement d'une souche de *L. tropica* d'origine bagdadienne. Par hasard, cette même personne a aussi contracté une infection d'une souche palestinienne à Jéricho. Des cultures obtenues, à bref intervalle, de ces deux boutons se distinguaient très facilement par leur pouvoir d'infecter le *P. papatasi*.

Les souches bagdadiennes de *L. tropica* sont très infectieuses

pour les phlébotomes *P. sergenti*. L'ingestion de très peu de parasites suffit à infecter un grand pourcentage des phlébotomes.

Il faut ajouter qu'une souche palestinienne examinée était plus infectieuse pour *P. sergenti* que pour *P. papatasi*.

Le pouvoir infectieux de *L. infantum* pour *P. perniciosus* est même plus grand que celui de *L. tropica* pour *P. sergenti*. D'un chien infecté de kala-azar *P. major* s'infecte encore plus facilement que *P. perniciosus*.

L'infectiosité des *L. infantum* et *L. donovani* de l'Inde envers *P. papatasi* est si petite que ce phlébotome ne peut pas être considéré comme un vecteur probable, mais sous des conditions artificielles (ingestion d'émulsion riche en flagellés) il est possible d'infecter un pourcentage considérable de ces phlébotomes. Si l'infection s'établit chez *P. papatasi*, les flagellés adoptent une position antérieure et se comportent comme dans leur hôte naturel. *P. papatasi* a une immunité naturelle pour ces deux flagellés, mais elle ne suffit pas à le protéger toujours contre une quantité des flagellés relativement énorme.

HINDLE (1930) a fait l'observation très intéressante que *L. donovani* d'origine indienne n'adopte pas une position antérieure dans *P. chinensis*, mais reste dans l'estomac, tandis que *L. donovani* de la Chine adopte constamment une position antérieure dans le même phlébotome.

Il faut remarquer qu'il n'y a pas, dans les phlébotomes infectés de *Leishmania* humaine ou canine, une différenciation nette entre des formes leptomonades infectieuses et non infectieuses, comme par exemple en *T. gambiense* dans *Glossina*. Les formes de *L. infantum*, chez *P. perniciosus*, sont autant infectieuses pour le hamster après un développement de 4 jours qu'après un développement de 6 jours. En fait, il y a une indication d'une telle différenciation (mais sans caractère morphologique) dans *L. tropica* et *P. papatasi*, comme l'a démontrée l'expérience d'ADLER et THEODOR (1927), qui ont infecté 6 sur 19 êtres humains par l'inoculation des flagellés qui se développaient 8 jours ou plus chez *P. papatasi*. En même temps, 9 expériences faites avec des flagellés qui se développaient en moins de 8 jours, ont donné des résultats négatifs. Répétons que les flagellés n'envahissent pas l'appareil salivaire et qu'il est évident que l'adaptation des *Leishmania* aux phlébotomes n'est pas arrivée au stade plus avancé et spécialisé qui est atteint, par exemple, par *T. gambiense* dans *Glossina*.

D'après les expériences d'ADLER et THEODOR (1927-1932), SHORTT et SWAMINATH (1932), les flagellés de *L. tropica*, *L. infantum* et *L. donovani*, pris dans les phlébotomes appropriés, sont infectieux pour les vertébrés par inoculation dans la peau. Le phlébotome

P. perniciosus, infecté de *L. infantum* dans la trompe, peut déposer des flagellés pendant qu'il pique. SHORTT et autres (1931) ont infecté un hamster chinois par piqûre de *P. argentipes*, mais il faut remarquer qu'un très grand nombre d'autres expériences, avec cet insecte, sur des êtres humains ou des hamsters n'ont pas donné de résultat.

Ces observations, jointes à celles citées plus haut, et l'évidence très grande de l'association constante de phlébotomes avec les leishmanies, ne permettent pas de douter de la transmission, dans la nature, des leishmanioses humaine et canine par les phlébotomes.

On comprend que le problème de la transmission des protozoaires sanguicoles, et surtout des *Leishmania*, même après tant d'années d'études, offre encore un vaste champ de recherches.

RÉFÉRENCES

- ADLER (S.) (1929). — *Trans. Roy. Trop. Med. Hyg.*, t. XXIII, p. 289.
 ALER (S.) and THEODOR (O.) (1926). — *Ann. Trop. Med. and Parasitol.*, t. XX, p. 175.
 — (1927). — *Ibid.*, t. XXI, p. 89.
 — (1929). — *Ibid.*, t. XXIII.
 — (1931). — *Proc. Roy. Soc. B.*, t. CVIII, p. 447.
 ADLER (S.), THEODOR (O.) and LOURIE (E. M.) (1931). — *Bull. Ent. Res.*, t. XXI, p. 529.
 ARAGOA (H. DE B.) (1922). — *Brazil Medico*, t. I, p. 129.
 CHATTON (E.) (1918). — *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXI, p. 343.
 CHRISTOPHERS (S. R.), SHORTT (H. E.) and BARRAUD (P. J.) (1925). — *Ind. J. Med. Res.*, t. XII, p. 605.
 DAVID (A.) (1929). — Recherches expérimentales sur un Hématozoaire du genre *Leishmania*. Thèse Fac. Sc., Paris.
 FRY (W. B.) (1911). — *Rep. Welcome Trop. Res. Lab.*, t. IV, p. 41.
 HOARE (C. A.) (1929). — *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, t. XXIII, p. 39.
 KNOWLES (R.), NAPIER (L. E.) and SMITH (R. O. A.) (1924). — *Ind. Med. Gaz.*, t. LIX, p. 593.
 LEGER (L.) (1904). — *C. R. Soc. Biol.*, l. VII, p. 615.
 LEGER (M.) (1918). — *C. R. Soc. Biol.*, l. XXI, p. 772.
 MESNIL (F.) (1899). — *C. R. Soc. Biol.*, t. CCLVIII, p. 258.
 MINCHIN (E. A.) (1922). — *Introduction to Study of Protozoa*. London.
 MACFIE (J. W. S.) and THOMSON (J. G.) (1929). — *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, t. XXIII, p. 185.
 PARROT (L.), DONATIEN (A.) (1927). — *Arch. Inst. Past.*, t. V, p. 9.
 PARROT (L.), DONATIEN (A.) et LESTOQUARD (F.) (1930). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXIII, p. 724.
 PATTON (W. S.) (1907). — *Sci. Mem. Off. Med. and San. India*, n° 53.
 — (1920). — *Indl. J. Med. Res.*, t. VIII, p. 245.
 PATTON (W. S.) et HINDLE (E.) (1927). — *Proc. Roy. Soc. B.*, t. CI, p. 369.
 PENTIMALLI (F.) (1923). — *Ann. Igiene*, t. XXXIII, p. 309.

- REICHENOW (E.) (1929). — *Sitzungsbe Ges. Natur. Freunde*, p. 440.
 — (1920). *Centralbl. Bakt. Orig.*, t. LXXXIV, p. 466.
 SERGENT (Ed.), PARROT (Et.), DONATIEN (A.) et BÉGUET (M.) (1921). —
C. R. Acad. Sci., t. CLXXIII, p. 1030.
 SHORTT (H. E.), SMITH (R. O. A.), SWAMINATH (C. S.) et KRISHNAN (K. V.)
 (1932). *Ind. Med. Res. Mem.*, n° 25.
 SHORTT (H. E.) et SWAMINATH (C. S.) (1932). — *Ind. Jl. med. Res.*, t. XX,
 p. 135.
 THEODOR (O.) (1928). — *Ztsch. Parasitkunde*, t. I, p. 283.
 WENYON (C. N.) (1908). — *Rep. Welcome Trop. Res. Lab.*, t. III, p. 121.
 — (1912). — *Jl. Lond. Sch. Trop. Med.*, t. I, p. 98.
 — (1921). — *Jl. Trop. Med. Hyg.*, t. XXIII, p. 125.
 WENYON (C. M.) et SHEATHER (L.) (1925). — *Trans. Roy. Soc. Trop.*
Med. F. Hyg., t. XIX, p. 10.
 YOUNG (C. W. F.) et HERTIG (M.) (1926). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*,
 t. XXII, p. 611.

Discussion.

M. MESNIL. — L'intérêt épidémiologique de tout ce que nous a exposé M. ADLER n'a pas besoin d'être souligné, mais cet exposé a également un très grand intérêt biologique. Nous sommes loin de la découverte de Ross, du développement des *Plasmodium* du paludisme chez des moustiques. Dans ces cas, c'est par des actes *physiologiques* que le moustique s'infecte, puis infecte le vertébré. Il y a donc une harmonie parfaite au point de vue biologique entre le parasite et ses deux hôtes. Depuis, nos connaissances ont progressé et on s'est aperçu que les transmissions de parasites sanguicoles ne se faisaient pas toujours ainsi. Il y a eu bien des énigmes à résoudre, en particulier celui de la fièvre récurrente mondiale. Eh bien, dans l'exposé que nous a fait ADLER, il nous est montré qu'il y a encore, dans les cas des phlébotomes et des leishmanies, beaucoup de désharmonies biologiques. On peut dire que, dans ces cas, la nature se cherche encore. M. ADLER nous a expliqué qu'il y avait tous les passages entre la position postérieure, qui implique la nécessité que le phlébotome soit mangé par le vertébré, ou que le phlébotome soit écrasé à la surface du corps du vertébré, et la position antérieure qui n'implique pas nécessairement — M. ADLER l'a très bien démontré — qu'il y aura inoculation du parasite par le phlébotome : les difficultés considérables que l'on a à réaliser ces infections par piqûres le prouvent surabondamment. Par conséquent, à côté de la notion de désharmonies de la nature humaine, qui a été si bien mise en évidence par METCHNIKOFF dans les dernières années de sa carrière, il nous a semblé qu'il fallait mentionner la désharmonie biologique dans les cas de transmission des parasites.

M. ADLER, et je veux aller rapidement, le temps étant très

limité, a parlé des théories concernant la question de savoir si le vertébré est le premier hôte d'un parasite sanguicole, ou si c'est l'invertébré, et il nous a énuméré les théories de LOUIS LÉGER, et les théories de MINCHIN, théories que MINCHIN a abandonnées lui-même dans son dernier livre. Eh bien, je crois que, au fond, c'est la théorie de MINCHIN qui est la vraie et je crois que, pour ce que nous savons des trypanosomes, c'est le vertébré qui doit être considéré comme le premier hôte, et l'invertébré, au moins l'invertébré transmetteur actuel, et M. ADLER a bien insisté sur ce point, qui est le second hôte. Au point de vue phylogénique, aux arguments qui ont été donnés, j'ajouterai celui-ci : si on considère l'ensemble des trypanosomes et si on veut les classer, on arrivera à faire un type pisciaire, un ou deux types chez le batracien, un type reptile, un type aviaire et quelques types mammifères; il y a au contraire chez les invertébrés uniformisation des types pour arriver au trypanosome métacyclique (BRUMPT). Et pourtant, dans une même classe de vertébrés, malgré le faciès commun des trypanosomes, les hôtes vecteurs peuvent appartenir à des classes très éloignées d'Invertébrés. Je crois qu'il faut considérer le vertébré actuel comme antérieur à l'invertébré actuel. J'ai déjà exposé ces considérations à la *Société* (voir t. XIV, 1921, pp. 310-315), dans une causerie intitulée « Variété des voies d'accès des parasites sanguicoles à leurs hôtes ».

Enfin, et c'est une question de mots que j'ai déjà traitée ailleurs (1), M. ADLER, pour les leishmanioses viscérales, emploie le mot général de kala-azar. Je crois qu'il y a un inconvénient à généraliser le terme kala-azar; il faut le réserver aux leishmanioses de l'Inde et en particulier de l'Assam et donner un autre nom au moins à la leishmaniose méditerranéenne qui est si bien liée au chien.

M. BRUMPT. — Sur ce sujet, excessivement intéressant au point de vue pratique et philosophique, les avis sont encore partagés. M. MESNIL est resté d'accord avec MINCHIN dont il a soutenu les vues dès le début entièrement; moi je suis resté d'accord avec LÉGER, convaincu que c'est chez l'invertébré, dans les maladies à spirochètes surtout, que se trouvent vraisemblablement les hôtes primitifs. Et pourquoi?... Parce que, chez les invertébrés la maladie est souvent héréditaire: par exemple dans les spirochètoses des poules les tiques donnent la maladie à leur descendance. J'ai aussi démontré, il y a bien longtemps, que, chez les sangsues, l'affection se transmet héréditairement très facilement. Voilà donc deux cas où les parasites

(1) *Bull. Institut Pasteur*, t. XXX, 30 juin 1932 et communication au Congrès d'Hygiène méditerranéenne, Marseille, sept. 1932 (à l'impression).

peuvent presque se survivre à eux-mêmes en dehors du vertébré.

Maintenant abordons en deux mots la question de la position du parasite. En 1904 et 1905, j'ai étudié en particulier les trypanosomes de l'anguille *Trypanosoma granulosum*, et les trypanosomes des poissons en général.

La plupart des trypanosomes parasites de poisson, chez la sangsue, évoluent entièrement dans l'estomac, les formes métacycliques remontent vers la partie antérieure du tube digestif et viennent s'accumuler en nombre dans la gaine de la trompe et sont inoculées quand l'animal pique.

Il faut à mon avis être prudent dans les généralisations scientifiques. Et cette discussion montre l'intérêt passionnant des études que M. ADLER nous a résumées dans son travail considérable.

Revue historique du problème de la transmission des Leishmanioses,

Par EDM. et ET. SERGENT, L. PARROT,
A. DONATIEN et F. LESTOQUARD.

W. T. O.

Les Phlébotomes ont pris place dans l'histoire de la transmission des leishmanioses en 1904, avec les premières recherches d'EDM. et d'ET. SERGENT sur le bouton d'Orient.

L'observation de cette dermatose dans un milieu endémique typique (Biskra), où l'on pouvait dissocier les divers facteurs possibles de la contagion, a tout d'abord suggéré l'hypothèse du Phlébotome agent de propagation (1904).

Une expérience pratiquée plus tard (1921) avec des Phlébotomes, en milieu indemne isolé (Alger), a apporté la preuve du rôle pathogène de ces Insectes. Cette notion a été confirmée, par les recherches expérimentales de S. ADLER et O. THEODOR, en Palestine (1925), et par l'étude de l'évolution du parasite chez l'hôte invertébré (S. ADLER et O. THEODOR, L. PARROT et A. DONATIEN, 1926).

Les Phlébotomes, ainsi convaincus de propager la leishmaniose cutanée, ont été, depuis lors, mis en cause dans la transmission de la leishmaniose viscérale et de la leishmaniose muco-cutanée américaine par les travaux de la plupart des auteurs.

I. — LEISHMANIOSE CUTANÉE

A. — *L'agent de transmission.*

1° OBSERVATION ÉPIDÉMIOLOGIQUE GÉNÉRATRICE D'HYPOTHÈSES

Répartition du bouton d'Orient en Afrique du Nord dans le temps et l'espace. — Le bouton d'Orient sévit en Afrique du Nord à l'état endémique ou à l'état sporadique.

Un centre endémique typique est l'oasis de Biskra, où les boutons apparaissent sous forme d'une épidémie annuelle qui débute entre le commencement d'octobre et la mi-décembre et atteint son maximum en novembre. La majorité des boutons guérissent au printemps. Leur durée moyenne est donc de 6 mois. Les « clous de Biskra » sont inégalement nombreux suivant les années. Ils ne frappent jamais un très grand nombre de personnes à la fois : la proportion des porteurs de boutons en évolution est en moyenne de 1 ou 2 o/o chez les enfants ou les nouveaux venus.

D'autre part, le bouton d'Orient apparaît à l'état sporadique dans les localités les plus diverses du Tell (littoral) de l'Afrique du Nord, où il présente des caractères particuliers, le différenciant du bouton observé dans le centre endémique de Biskra. Il est toujours rare dans la même localité ; il est généralement unique sur le même sujet ; il dure un an au moins, c'est-à-dire bien plus longtemps qu'à Biskra (1).

En conclusion, l'agent de transmission doit exister partout en Afrique du Nord, et doit être particulièrement abondant à Biskra, au commencement de l'automne.

Répartition des boutons sur le corps. — A Biskra, les boutons sont souvent multiples chez le même sujet. L'étude de leur répartition sur la surface du corps donne la statistique suivante (2) :

- 30 o/o des boutons siègent à la face ou au cou,
- 27 o/o des boutons siègent au membre supérieur,
- 4 o/o des boutons siègent au tronc,
- 20 o/o des boutons siègent au membre inférieur.

La face proprement dite (28 o/o), les avant-bras (23 o/o) et les jambes (18 o/o) sont le plus souvent atteints. Cependant, on con-

(1) *Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie, passim.*

(2) EDM. et ET. SERGENT, H. FOLEY et L. PARROT. Observations statistiques sur le bouton d'Orient en Algérie. *Archives Institut Pasteur d'Algérie*, t. IV, mars 1926, pp. 20-25.

state à ce sujet des divergences entre le groupe des Européens et celui des Indigènes. On note en effet :

	Européens	Indigènes
Boutons siégeant :		
à la face	17 0/0	58 0/0
aux avant-bras	24 0/0	20 0/0
au tronc	4 0/0	0
à la cuisse et au genou	11 0/0	1 0/0
aux jambes	18 0/0	13 0/0

Ces divers chiffres suggèrent les réflexions suivantes. Si, en Algérie comme ailleurs, le bouton d'Orient se développe sur les parties découvertes du corps, encore convient-il de préciser qu'il s'agit des parties habituellement ou accidentellement découvertes pendant la nuit. Or, la « tenue de nuit » est chose variable suivant le climat, les mœurs et même les individus. A Biskra, par exemple, durant les nuits si chaudes de l'été, les Européens réduisent cette tenue au minimum. Certains dorment nus, ou à peu près, en plein air. Aussi trouve-t-on parmi ces derniers des boutons non seulement multiples, mais encore disséminés sur tout le corps. Les Indigènes acclimatés, et d'ailleurs obligés à plus de réserve, gardent pour le sommeil leur longue chemise (gandoura) et offrent de la sorte moins de prise aux attaques contaminantes; d'où, chez eux, la localisation presque uniforme de la dermatose à la face, aux avant-bras et aux jambes. Dans le Tell, comme la température extérieure, plus basse, ne force pas l'Européen — et encore moins l'Indigène — à un déshabillage nocturne complet ni à désertir les chambres à coucher pour chercher hors de l'habitation, sous les vérandas, dans les cours intérieures ou sur les toits en terrasse, un peu de fraîcheur, la localisation du mal se fait plus discrète et plus étroite, si étroite même que, jusqu'ici, les boutons des Indigènes du Tell ont intéressé uniquement la face. On peut donc dire que le siège du bouton d'Orient dépend au premier chef de l'étendue du tégument qui est découverte pendant la nuit.

En conclusion, les boutons siègent sur les parties du corps qui ne sont découvertes que la nuit. Donc la contamination a lieu à ce moment.

*
* *

La comparaison de ces diverses données épidémiques a permis d'arriver, par des éliminations successives, à accuser les seuls Phlébotomes de répandre la maladie.

L'hypothèse de facteurs internes doit être écartée. — L'eau de boisson, l'arrêt brusque de la sudation au commencement de l'hiver

(POGGIOLI), la poussière siliceuse du désert (SONRIER), la débilitation de l'organisme (ALIX, SÉRIZIAT), la contamination par les dattes sont autant d'hypothèses à rejeter, comme contredites par les principaux faits suivants : cas sporadiques du Tell, infection strictement saisonnière et nocturne.

L'hypothèse de la contagion directe doit être écartée. — Par contagion directe, on doit entendre aussi bien la contamination immédiate par contact d'un sujet infecté avec un sujet sain que la contagion médiata par l'intermédiaire de linges souillés. Les médecins militaires de Biskra croyaient fermement à la contagion par contact. Le bouton d'Orient ne se développait-il pas sur « la moindre écorchure » (POGGIOLI), les piqûres d'épine de palmier (MANOHA et ARNOULD), les pustules d'acné ou d'impétigo (ALIX, LAVERAN), la gale bédouine même (BEYLOT)? Ne citait-on pas des exemples de membres d'une même famille successivement atteints (A. LAVERAN), des cas consécutifs à l'usage de serviettes ayant servi à des personnes malades (WEBER, LAVERAN) ou manipulées par elles (BOIGEY)? A vrai dire, on ne constate plus aujourd'hui, à Biskra, cette floraison abondante et élective de la leishmaniose sur les solutions de continuité, accidentelles ou pathologiques, du tégument, ce qui laisse à penser que, mal connue encore, entre 1844 et 1880, et diagnostiquée alors d'après les seuls signes cliniques, on ne l'identifiait pas toujours exactement. Il est donc prudent de ne pas faire fond sur les dires des premiers investigateurs pour considérer la contagion directe du bouton d'Orient comme certaine.

Cependant, après la découverte de l'agent pathogène, A. LAVERAN accepte encore ce mode de transmission (1). G. BLANC et J. CAMINOPESTROS pensent aussi qu'il joue le « rôle principal » dans la propagation du mal en Crète et dans la Grèce continentale, ainsi qu'il résulterait de l'étude de certaines épidémies familiales apparues en des localités indemnes, après l'arrivée d'un porteur de virus (2).

On a opposé à cette opinion les considérations suivantes : on n'a pas la preuve que le virus n'existait pas, dans les localités crétoises ou grecques considérées, avant l'importation supposée contaminante — le bouton d'Orient est connu en Crète depuis 1909 (CARDAMATIS). — Au surplus, les épidémies de famille s'expliquent aussi clairement par l'intervention d'insectes piqueurs infectant successivement

(1) A. LAVERAN. *Leishmanioses* Masson, éd., Paris, 1917.

(2) G. BLANC et J. CAMINOPESTROS. Enquête sur le bouton d'Orient en Crète. Réflexions qu'elle suggère sur l'étiologie et le mode de dispersion de cette maladie. *Ann. Inst. Pasteur*, t. XXV. 1921, pp. 161-166; G. BLANC et J. CAMINOPESTROS : Nouvelle enquête sur la répartition du bouton d'Orient en Grèce. *Arch. Inst. Pasteur hellénique*, t. II, 1923, pp. 14-35.

plusieurs sujets sous le même toit, que par la contagion directe. A cet égard, nous pourrions rapporter l'histoire de trois personnes, le père, la mère et le fils, atteints tous les trois, sur les Hauts Plateaux algériens, presque au même moment, de leishmaniose cutanée, et qu'on aurait pu citer comme un exemple de contamination familiale si les circonstances n'eussent séparé le fils de ses parents avant que le mal ne se fût déclaré chez ces derniers (1). Enfin, et surtout, l'hypothèse de la contagion directe a contre elle plusieurs arguments d'importance. Le parasite de la leishmaniose cutanée est un organisme immobile, pourvu d'une enveloppe résistante; il ne saurait, par suite, pénétrer activement dans la peau indemne. La contagion directe ne pourrait donc avoir lieu qu'à la faveur d'une solution de continuité du tégument. S'il en était ainsi, la leishmaniose aurait assurément pour siège de prédilection les parties du corps les plus exposées aux petits traumatismes, c'est-à-dire la face dorsale des mains et des doigts. Or, sur 249 boutons d'Orient observés en Algérie, 9 seulement, soit moins de 4 o/o, siégeaient à la main et 1 sur les doigts (2). Si la contagion directe était à la base de la propagation du bouton d'Orient, les cas de leishmaniose se succéderaient, s'échelonnneraient, pour ainsi dire, tout le long de l'année dans les foyers d'endémie. Il n'en va pas ainsi, au moins à Biskra, où le bouton d'Orient a sa « saison » bien tranchée, de septembre à janvier, avec un maximum de fréquence en novembre. Le bouton d'Orient dans sa forme *a priori* la plus propice à la dissémination du virus, la forme ulcéreuse, est généralement recouvert d'une croûte ostréacée, épaisse et adhérente, laquelle s'oppose à l'issue de la sérosité sous-jacente, d'ailleurs extrêmement pauvre en parasites. Lorsque du pus se forme en abondance, il s'agit d'un pus d'infection secondaire, bactérienne, où on ne trouve pas de *Leishmania*. L'une et l'autre conditions sont nettement défavorables à la contagion directe. Toutes les observations de leishmaniose par contagion directe publiées jusqu'ici ont été recueillies dans des pays où les agents de transmission indirecte actuellement les plus soupçonnés, les Phlébotomes, existent nombreux. Malgré l'importation de plus en plus fréquente de boutons d'Orient en évolution dans le centre et le nord de la France et de l'Europe, aucun exemple probant de transmission directe n'y a été signalé. Par suite, l'hypothèse de la contagion directe du

(1) L. PARROT. Trois observations de bouton d'Orient avec des réflexions sur les circonstances de la contamination. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. XII, 1919, pp. 607-611.

(2) EDM. et ET. SERGENT, H. FOLEY et L. PARROT. Observations statistiques sur le bouton d'Orient en Algérie. *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, t. IV, 1926, pp. 20-25.

bouton d'Orient ne sera démontrée exacte que le jour où l'on aura constaté des cas de contamination en des régions où la transmission indirecte ne peut jouer, soit que les Phlébotomes manquent absolument, soit qu'ils y existent en quantité négligeable. Et même cette démonstration faite, il resterait à expliquer l'apparition inopinée de cas sporadiques de leishmaniose cutanée en des localités précédemment indemnes, comme cela se voit dans le Tell algérien (1). Pour ces cas, le contact antérieur avec un porteur de boutons ne peut être invoqué et il faut nécessairement penser à un autre mode de transmission (2).

A la contagion directe, s'oppose la contagion indirecte qui implique l'intervention d'un vecteur animé.

Examen de l'hypothèse d'un insecte piqueur ou lècheur : ce n'est pas un insecte diurne. — Ce ne peut être un insecte diurne puisque beaucoup de boutons apparaissent sur des parties du corps protégées pendant le jour par des vêtements ou la chaussure. Ainsi sont éliminés les Tabanides, les Stomoxes (incriminés par G. H. FINK), les Simulies, les Hippobosques (incriminés par GACHET), les Cératopogoninés, les mouches communes [incriminées par A. LAVE-RAN (3), puis par Row (1910-1911) et par G. M. WENYON (Alep, 1911) (4)].

Ce n'est pas un insecte sous-vestimentaire, c'est un insecte nocturne ailé. — C'est donc un insecte nocturne. Ecartons d'emblée la punaise, le pou, la puce. D'abord la punaise et la puce n'existent pas dans certains milieux indigènes sahariens où sévit le bouton. Ensuite, la punaise, le pou et la puce piquent sous les vêtements, ce qui ne concorde pas avec la prédominance des boutons sur les parties du corps découvertes la nuit.

(1) L. PARROT et H. FOLEY. Remarques épidémiologiques sur le bouton d'Orient. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. XVIII, 1925, pp. 485-495.

(2) L. PARROT. Sur la contagion directe du bouton d'Orient. *C. R. Soc. biol.*, t. C, 1929, p. 467.

(3) L'expérience suivante, inspirée par l'hypothèse de LAVE-RAN, a été faite en 1905, à Biskra : dans une maison contaminée de bouton d'Orient, deux d'entre nous exposent pendant une heure au lèchement de nombreuses mouches communes une surface abrasée de 1 cm. 1/2 de diamètre de la peau de l'avant-bras. Plaie banale guérie en 15 jours. Pas de bouton d'Orient. Par ailleurs, la mouche ne peut pas être incriminée en raison de la « saison » des « clous de Biskra » et la fréquence des boutons d'Orient sur les parties du corps recouvertes le jour. Pour la même raison W. S. PATTON disculpe les mouches dans la propagation des boutons d'Orient à Cambay (Indes).

(4) G. M. WENYON. Oriental sore in Bagdad, together with observations on a gregarine in *Stegomyia fasciata*, the Hæmogregarine of dogs and the Flagellates of house flies. *Parasitology*, t. IV, 24 octobre 1911, pp. 273-344.

Ce n'est pas un moustique. — Il faut donc penser à un insecte piqueur nocturne et ailé. Est-ce un moustique? Les moustiques ont deux saisons à Biskra, au printemps et en automne. Ils manquent au fort de l'été et en hiver. Les trois espèces d'Anophèles (*maculipennis*, *multicolor*, *sergenti*) ne hantent guère les habitations qui, au contraire, sont envahies par un très petit Culicine : *Grabhamia subtilis* (= *Aedes caspius*). Mais tandis que le « clou de Biskra » ne paraît qu'à la fin de l'automne, les moustiques sont aussi nombreux au printemps qu'en automne. De plus, les moustiques manquent dans d'autres localités où des cas authentiques de bouton d'Orient ont été contractés (1). L'hypothèse des moustiques vecteurs de la leishmaniose doit donc être abandonnée.

On est conduit à l'hypothèse du Phlébotome. — Au contraire, la répartition géographique et la répartition saisonnière du Phlébotome, insecte piqueur nocturne, correspondent avec celle du bouton d'Orient :

Nulle part, en Algérie, les Phlébotomes ne sont aussi nombreux qu'à Biskra, qui est le grand centre endémique du bouton (les Indigènes qui, ailleurs, confondent les Phlébotomes avec les moustiques leur ont donné, dans la région de Biskra, un nom particulier : les « bisbis »). La présence de Phlébotomes, toujours assez rares, dans le reste de l'Algérie, y explique l'apparition de cas sporadiques avec bouton généralement unique.

La principale saison des Phlébotomes est le début de l'automne. Ils apparaissent en grande quantité depuis la mi-août jusqu'à la fin de septembre, ce qui coïncide exactement, en raison de la durée d'incubation du bouton d'Orient (1 mois 1/2 à 2 mois), avec l'apparition de clous de Biskra (entre la mi-octobre et la mi-décembre).

Telles sont les raisons pour lesquelles, dès 1904, nous avons émis l'hypothèse du rôle des Phlébotomes dans la transmission de la leishmaniose cutanée et l'avons publiée à plusieurs reprises, en 1904, en 1909 et en 1914-15 (2).

Nous trouvons, en 1905, dans un livre de PRESSAT (3) sur le

(1) En automne 1904, dans une maison contaminée de Biskra, nous sommes fait piquer (EDM. et ET. SERGENT) par 430 moustiques de l'espèce *Grabhamia subtilis*, sans succès. En 1911, à Alep, G. M. WENYON s'est fait piquer sans succès par des *Culex fatigans* et par des *Stegomyia fasciata*. *Stegomyia fasciata*, incriminé par WENYON, à Alep, n'existe pas à Biskra.

(2) EDM. et ET. SERGENT. *C. R. Soc. biol.*, t. LVII, 8 avril 1905, p. 673; EDM. et ET. SERGENT. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. II, 21 juill. 1909, p. 390; EDM. SERGENT. Détermination des Insectes piqueurs et suceurs de sang. (O. Doïd, 1909), p. 37; EDM. et ET. SERGENT, G. LEMAIRE et G. SENEVET. Hypothèse sur le Phlébotome « transmetteur » et la tarente « réservoir de virus » du bouton d'Orient. *Ann. Inst. Pasteur*, t. XXIX, 1915, pp. 309-322.

(3) *Le paludisme et les moustiques* (Masson, 1905, pl. III).

paludisme à Ismaïlia, au milieu de figures représentant des moustiques, le dessin « d'un petit diptère suceur de sang » dont l'auteur ignore le nom, mais dont il dit, en note « qu'il semble jouer un rôle important dans la propagation du bouton d'Orient en Égypte ». Bien que ce diptère ait été « très endommagé par la capture, les pattes, notamment, sont enlevées », nous reconnaissons dans le dessin un Phlébotome, et le signalons (1).

En 1911, WENYON, après une étude du bouton d'Orient à Bagdad et à Alep (2), n'exclut pas le rôle possible du Phlébotome (ou d'un Moustique, tout en incriminant la mouche comme vecteur mécanique du virus).

2^o RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

L'hypothèse du Phlébotome est soumise à l'expérimentation qui, seule, peut donner une preuve valable.

1904. *Premières expériences à Biskra.* — N'ayant jamais eu de bouton d'Orient, deux d'entre nous (EDM. et ET. SERGENT) se sont fait piquer, au mois de septembre 1904, sous la lumière d'une ampoule électrique, par des Phlébotomes (au nombre d'une quinzaine) voletant dans une maison de Biskra où des clous avaient été contractés (3). On notait l'emplacement exact de chaque piqûre de l'avant-bras et de la main, grâce à quelques points de repère osseux. On laissait les Phlébotomes compléter leur repas et s'envoler seuls. Toutes les autres parties du corps étaient protégées le mieux possible et les expérimentateurs couchaient sous une moustiquaire à trame serrée. De la sorte, un bouton qui serait apparu sur un point de repère aurait pu être considéré comme dû à la piqûre. Cette expérience n'a donné aucun résultat, et les événements ont empêché de la reprendre avant plusieurs années.

Phlébotome d'Alep. 1911. — A Alep, en 1911, G. M. WENYON fait piquer des Phlébotomes (espèce ?) sur des boutons, puis sur son bras, sans succès (4).

P. minutus africanus de Biskra. 1913. — Des expériences de piqûres et d'inoculations de Phlébotomes sur la peau abrasée, et sous la peau, sur nous-mêmes (EDM. et ET. SERGENT), sur des

(1) EDM. SERGENT. *Bull. Inst. Pasteur*, t. III, 1905, p. 626, *in fine*.

(2) C. M. WENYON. *Parasitology*, t. IV, 24 oct. 1911, p. 273.

(3) EDM. et ET. SERGENT. *C. R. Soc. biol.*, t. LVII, 8 avril 1905, p. 673.

(4) G. M. WENYON. *Journ. of London Sch. of trop. Med.*, t. I, part. II et part. III, 1912.

singes et des souris, donnèrent, en 1913, des résultats négatifs. Il s'agissait de *Phlebotomus minutus africanus*, de Biskra (1).

P. papatasi de Biskra. 1921. — Enfin, du 15 juillet au 15 septembre 1921, l'expérience projetée depuis 15 ans a pu être réalisée dans de bonnes conditions (2). L'un de nous capture à Biskra des Phlébotomes (*Phlebotomus papatasi*) dans des locaux où des boutons d'Orient ont été contractés les années précédentes, mais où aucun cas n'existe encore au moment de l'expérience. Il les envoie tels quels, sans les faire piquer sur aucun sujet, à Alger, ville indemne, à 600 km. de distance. Nous sommes partis de ce principe : le Phlébotome étant en quantité innombrable dans les pays à bouton d'Orient, une très faible proportion parmi eux doit être infectante. Il faut donc expérimenter sur un grand nombre. 2.771 Phlébotomes ont été capturés, 2.346 sont envoyés à Alger. La plupart sont morts pendant le transport, qui dure 3 ou 4 jours. Les 599 survivants sont écrasés par lots sur des points soigneusement repérés de la peau excoriée de l'avant-bras gauche de quatre d'entre nous. Le 13 novembre 1921, 2 mois et 24 jours après l'inoculation (durée qui correspond à ce que l'on sait de l'incubation du clou de Biskra spontané), on constate sur un des points scarifiés de l'avant-bras de l'un des volontaires, qui avait reçu 7 *P. papatasi*, la présence d'une papule centrée d'une petite croûte. De nombreux *Leishmania* s'y trouvent. Le bouton se développe, atteint 6 cm. de diamètre au mois d'avril et met 7 mois à guérir. La culture et l'étude expérimentale (inoculation à la souris blanche et au chien) du virus obtenu ont prouvé qu'il possédait tous les caractères évolutifs et toutes les propriétés pathogènes de *L. tropica*. Cette première expérience positive de la transmission de la leishmaniose cutanée de l'homme révélait donc l'existence chez un Phlébotome (*P. papatasi*), et sous une forme virulente, du parasite du bouton d'Orient.

(1) EDM. et ET. SERGENT, G. LEMAIRE et G. SENEVET. *Ann. Inst. Pasteur*, t. XXIX, juill. 1915, p. 309.

(2) EDM. et ET. SERGENT, L. PARROT, A. DONATIEN et M. BÉGUET. *C. R. Ac. Sciences*, t. CLXXIII, 21 nov. 1921, p. 1030 ; L. PARROT. Recherches sur l'étiologie du bouton d'Orient (clou de Biskra). Etudes sur la biologie des Phlébotomes en milieu endémique. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. XV, 11 janv. 1922, pp. 80-92 ; EDM. et ET. SERGENT, L. PARROT, A. DONATIEN et M. BÉGUET. Transmission expérimentale du bouton d'Orient (clou de Biskra) à l'homme par *Phlebotomus papatasi* (Scopoli). *Ann. Inst. Pasteur*, t. XL, mai 1926, pp. 411-431 ; EDM. et ET. SERGENT, L. PARROT, A. DONATIEN et M. BÉGUET. Observations et iconographie d'un clou de Biskra transmis par *Phlebotomus papatasi* (Scop.). Etude expérimentale du virus. *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, t. IV, 1926, pp. 1-19.

P. papatasi de Palestine. 1925. — En 1925, S. ADLER et O. THEODOR, étudiant les Phlébotomes de Jéricho (Palestine), capturent une femelle de *P. papatasi*, dans le tube digestif de laquelle ils trouvent des formes flagellées du type *Herpetomonas* (= *Leptomonas*). Une partie de ce tube digestif infecté est inoculée à un volontaire, par scarifications de la peau, en deux points de l'avant-bras. Trente-six jours après, un bouton d'Orient se développe en l'un de ces points (1). Nouveau résultat positif (avec la même technique), l'année suivante, sur trois volontaires : l'inoculation de quatre *P. papatasi* femelles naturellement infectées de *Leptomonas* est suivie chez l'un d'un nodule dermique leishmanien, chez un autre d'un bouton d'Orient typique, chez le troisième d'un nodule sous-cutané également spécifique (2). Les résultats obtenus à Alger se trouvent donc corroborés par les travaux des auteurs palestiniens.

P. sergenti en Palestine. — ADLER et THEODOR montrent en 1929 que *P. sergenti*, déjà soupçonné par SINTON (3), se comporte comme *P. papatasi* (4).

Cependant, les tentatives de transmission de la leishmaniose cutanée à l'homme par la piqûre de *P. papatasi* infectés expérimentalement, en les nourrissant sur les boutons d'Orient ou avec des cultures de *L. tropica*, ont échoué, sauf dans une expérience, douteuse à la vérité (5).

L'insuccès des tentatives peu nombreuses encore, d'ailleurs, de transmission du bouton d'Orient par la piqûre des Phlébotomes pourrait être invoquée en faveur d'une hypothèse de W. S. PATTON (6), d'après laquelle la contamination de l'homme se ferait

(1) S. ADLER et O. THEODOR. The experimental transmission of cutaneous leishmaniasis to man from *Phlebotomus papatasi*. *Ann. trop. med. a. parasit.*, t. XIX, 1925, pp. 365-371.

(2) S. ADLER et O. THEODOR. Further observations on the transmission of cutaneous leishmaniasis to man from *Phlebotomus papatasi*. *Ann. trop. med. a. parasit.*, t. XX, juin 1926, pp. 175-189.

(3) J. A. SINTON. The role of insects of the genus *Phlebotomus* as carriers of disease, with special reference to India. *Ind. Jl. med. Res.*, t. XII, 1925, pp. 701-729.

(4) S. ADLER et O. THEODOR. Attempts to transmit *Leishmania tropica* by bite : the transmission of *L. tropica* by *Phlebotomus sergenti*. *Ann. trop. med. a. parasit.*, t. XXIII, 26 avril 1929, pp. 1-16.

(5) S. ADLER et O. THEODOR. Attempts to transmit *Leishmania tropica* by bite : the transmission of *L. tropica* by *Phlebotomus sergenti*. *Ann. trop. med. a. parasit.*, t. XXIII, 26 avril 1929, pp. 1-16.

(6) W. S. PATTON. Note on the etiology of Oriental sore in Mesopotamia. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. XII, 1919, pp. 500-504.

mécaniquement, en quelque sorte, et résulterait de l'écrasement de l'insecte infecté sur la peau : les *Leptomonas* de l'intestin moyen du Phlébotome passeraient ainsi, directement, dans la plaie de piqûre ou seraient inoculés par le grattage. Mais un tel processus ne peut guère s'appliquer aux boutons d'Orient des enfants au berceau ou à la leishmaniose cutanée du chien que l'on s'accorde à identifier avec la leishmaniose cutanée de l'homme. L'objection a conduit S. ADLER à l'opinion éclectique, et un peu bien subtile, que le mécanisme de la propagation de *L. tropica* varie suivant les virus et suivant les régions : là où le bouton d'Orient se rencontre chez les jeunes enfants et chez les chiens — à Bagdad, par exemple — la transmission se ferait par piqûre ; ailleurs (Palestine), par écrasement surtout et parfois par piqûre. Les modalités de la contamination dépendraient de l'adaptation, plus ou moins étroite, de la *Leishmania* aux espèces locales de Phlébotomes et de la fréquence variable avec laquelle les formes *Leptomonas* envahiraient les parties antérieures du tube digestif, pharynx et trompe (1).... Nous préférons, pour notre part, reconnaître simplement, avec WENYON (2), que les conditions qui président à l'infection cutanée de l'homme, par la piqûre de l'insecte, ne sont pas encore connues.

En résumé, la transmission du bouton d'Orient s'effectue normalement non pas par la contagion directe, mais par l'intermédiaire d'un insecte piqueur nocturne. L'observation épidémiologique comme l'expérimentation fournissent des preuves suffisantes du rôle joué par les Phlébotomes (*Phlebotomus papatasi* à Biskra et au Proche-Orient, *Phlebotomus sergenti* à Bagdad, dans la propagation du mal).

3° ETUDE DU VIRUS CHEZ LE PHLÉBOTOME

L'évolution de *L. tropica* chez le Phlébotome a été étudiée la même année, indépendamment, par ADLER et THEODOR en Syrie-Palestine, et par L. PARROT et A. DONATIEN en Algérie (1926).

Il est très facile d'infecter *P. papatasi* — et aussi une autre espèce, *P. sergenti* (3) — en les nourrissant sur des boutons

(1) S. ADLER. An analysis of the Leishmania-sandfly problem. *Trans. Roy. Soc. trop. Med. e. Hyg.*, t. XXIII, 1929, pp. 289-300.

(2) C. M. WENYON. Kala-azar and Oriental sore. The problem of transmission. *Brit. med. Journ.*, 1928, pp. 558-562.

(3) S. ADLER et O. THEODOR. (*Loc. cit.*), *Ann. trop. med. q. parasit.*, t. XXIII, 1929, pp. 1-18.

d'Orient humains (1), sur des boutons d'Orient expérimentaux de la souris blanche (2) ou avec des cultures de *L. tropica* (3).

Dans le tube digestif de ces Phlébotomes, *L. tropica* se développe abondamment ; il y prend la forme *Leptomonas* (4), tout comme dans les milieux de culture, et y persiste bien vivant, même lorsque toute trace de sang ou d'hémoglobine en a disparu (5) (6).

Les formes flagellées se localisent surtout dans la partie antérieure de l'intestin moyen des Phlébotomes, à l'exclusion de l'intestin postérieur. Fixées par leur flagelle à l'épithélium de l'organe, elles résistent à l'évacuation fécale (5) (6) (7).

Les formes *Leptomonas* ont une grande tendance à envahir à contre-courant, pour ainsi dire, la partie antérieure du tube digestif : on les a observées jusque dans le pharynx et dans la trompe, c'est-à-dire dans une situation des plus propices à l'infection de la plaie cutanée produite par l'insecte au moment de la piqûre (8). De fait, S. ADLER et O. THEODOR ont réussi à infecter des milieux de culture par la piqûre de *P. papatasi* à travers une membrane mince (peau de lapin rasée) (9). Dans ce cas, les parasites sont manifestement sortis de la trompe pendant l'acte vulnérant.

Ces diverses constatations témoignent d'une adaptation parfaite du parasite à son hôte invertébré : le tube digestif du Phlébotome

(1) S. ADLER et O. THEODOR. (*Loc. cit.*), *Ann. trop. med. a. parasit.*, t. XIX, 1925, pp. 365-371, et *Ann. trop. med. a. parasit.*, t. XX, 1926, pp. 175-194.

(2) L. PARROT et A. DONATIEN. Infection naturelle et infection expérimentale de *Phlebotomus papatasi* (Scop.), par le parasite du bouton d'Orient. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. XIX, 1926, pp. 694-696.

L. PARROT et A. DONATIEN. Le parasite du bouton d'Orient chez le Phlébotome. Infection naturelle et infection expérimentale de *Phlebotomus papatasi* (Scop.). *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, t. V, 1927, pp. 9-21.

(3) S. ADLER et O. THEODOR. The behaviour of cultures of *Leishmania* sp. in *Phlebotomus papatasi*. *Ann. trop. med. a. parasit.*, t. XXI, 1927, pp. 111-130.

(4) Des *Leptomonas* ont été trouvés pour la première fois chez un Phlébotome par C. M. WENYON, en 1911, à Alep (C. M. WENYON. Note on the occurrence of *Herpetomonas* in the *Phlebotomus* of Aleppo. *Journ. London Sch. trop. med.*, t. I, 1912, p. 98). Il s'agissait vraisemblablement du parasite du bouton d'Orient.

(5) S. ADLER et O. THEODOR. (*Loc. cit.*), *Ann. trop. med. a. parasit.*, t. XX, 1926, pp. 175-189.

(6) L. PARROT et A. DONATIEN. (*Loc. cit.*), *Bull. Soc. Path. exot.*, t. XIX, 1926, pp. 694-696, et *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, t. V, 1927, pp. 9-21.

(7) S. ADLER et O. THEODOR. (*Loc. cit.*), *Ann. trop. med. a. parasit.*, t. XXI, 1927, pp. 111-130.

(8) S. ADLER et O. THEODOR. (*Loc. cit.*), *Ann. trop. med. a. parasit.*, t. XXIII, 1929, pp. 1-18.

(9) S. ADLER et O. THEODOR. The exit of *Leishmania tropica* through the proboscis of *Phlebotomus papatasi*. *Nature*, t. CXXI, 1928, p. 282.

ne représente pas un simple milieu de culture accidentel, comme tout insecte hématophage en pourrait fournir, mais, vraisemblablement, l'habitat normal de *Leishmania tropica* à l'un des stades de son cycle évolutif, le stade *Leptomonas* (1).

B. — Le réservoir de virus

D'après notre expérience (2) sur 2.233 *Phlebotomus papatasi* capturés à Biskra, on n'en trouve que 2 qui hébergent le virus, soit une proportion d'infectés de moins de 1 o/100. C'est le chiffre auquel S. ADLER et O. THEODOR arrivent pour le *P. papatasi* en Palestine (Jéricho). Ils notent 3 infectés sur 1.000 environ à Bagdad pour *P. sergenti*. A. LAVERAN et G. FRANCHINI trouvent à Bologne des Flagellés dans l'intestin de 4 Phlébotomes sur 200 examinés (3).

Le *P. papatasi* s'infecte-t-il sur un réservoir de virus soit humain, soit animal, ou bien les *Leishmania* sont-elles un hôte normal de son intestin ?

Réservoir de virus humain ? En 1925, à propos des boutons d'Orient isolés du Tell algérien, constatés dans des localités où la leishmaniose n'a jamais sévi antérieurement, l'un de nous écrivait avec H. FOLEY : « L'existence de la leishmaniose cutanée sporadique ne permet en aucune manière de voir dans l'homme infecté le

(1) C. M. WENYON. Kala-azar and Oriental sore. The problem of transmission. *Brit. med. Journ.*, 1928, pp. 558-562.

Si l'on se contentait de l'étude morphologique, on serait conduit à bien des erreurs. C'est ainsi que W.-S. PATTON affirme en 1912 qu'à Cambay (Indes), le seul insecte susceptible de convoyer la *Leishmania tropica* est la punaise des lits, *Cimex rotundatus* (W.-S. PATTON, *Sc. mem. by Off. of the med. a. san. Depart. of India*, n° 50, (new series), Calcutta, 1912) parce qu'il obtenait de l'intestin de punaises gorgées de sang le développement des *Leishmania* en *Leptomonas*. WENYON a obtenu comme W.-S. PATTON ce développement de *Leishmania* en *Leptomonas* dans l'intestin de punaises et, de plus, dans l'intestin de *Stegomyia fasciata*, mais il estime que cela ne prouve pas que ces insectes soient les transmetteurs de la maladie dans la nature et qu'il s'agit sans doute d'une simple culture de la *Leishmania* en milieu sanguin, opinion généralement émise par F. MESNIL.

(2) L. PARROT et A. DONATIEN. (*Loc. cit.*), *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, t. V, n° 1, mars 1927, pp. 9-21.

(3) A. LAVERAN et G. FRANCHINI. Contribution à l'étude des Flagellés, des Culicidés, des Muscides, des Phlébotomes et de la blatte orientale. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. XIII, 11 février 1920, pp. 138-156 ; A. LAVERAN et G. FRANCHINI. Infections expérimentales de chiens et de cobayes à l'aide de cultures d'*Herpetomonas* d'insectes. *Bull. Soc. de Path. exot.*, t. XIII, 7 juillet 1920, pp. 569-576.

réservoir de virus du bouton d'Orient. Au lieu de l'image, *a priori* séduisante, d'un cycle évolutif fermé, analogue au cycle étiologique du paludisme, elle suggère avec force l'idée que la phase humaine de la vie de la *Leishmania* est un pur accident biologique ; quelque chose comme une fausse route : les parasites fourvoyés dans le tégument de l'homme sont destinés à y périr tôt ou tard sans survivance et, par conséquent, perdus pour l'espèce. Le Phlébotome qui les véhicule jusqu'à cette impasse est-il leur hôte normal unique ou les prend-il dans le monde extérieur ?... L'observation des foyers endémo-épidémiques du Sud conduit à la même conclusion : les boutons d'Orient fleurissent, à Biskra, d'octobre à janvier et guérissent au plus tard, sauf exception rarissime, en mai, soit à une époque où les insectes transmetteurs entrent à peine en activité (1). Au surplus, même si la « saison des phlébotomes » coïncidait, en pays saharien avec la « saison des clous de Biskra », on voit mal l'insecte se gorgeant exactement sur un bouton d'Orient ou dans la marge congestive qui l'entoure pour — finaliste inconscient — s'infecter.

Réservoir de virus animal ou végétal ? Si donc l'observation épidémiologique ne permet pas d'admettre que l'homme atteint de leishmaniose cutanée constitue la source première de la contagion, où donc l'insecte s'infecte-t-il ? On a suspecté diverses espèces animales et même des plantes d'être le réservoir de virus du bouton d'Orient : le chien, le chameau (dromadaire), le gecko ou tarente, des Euphorbiacées.

Le chien a été soupçonné un moment par CH. NICOLLE et L. MANCEAUX (2). On s'est rendu compte, depuis, que, pour l'Afrique du Nord, le soupçon n'était pas fondé : la leishmaniose cutanée du chien y est, en effet, remarquablement rare puisqu'on n'en a constaté jusqu'ici qu'un seul cas, en Algérie (3).

Le chameau, incriminé par CH. NICOLLE (4), n'existe pas dans nombre de pays (Italie, Espagne, Crète, etc.), où le bouton se rencontre ; il paraît d'ailleurs réfractaire à l'inoculation de *L. tropicu*.

(1) L. PARROT et H. FOLEY. Remarques épidémiologiques sur le bouton d'Orient. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. XVIII, 1925, pp. 485-495.

(2) CH. NICOLLE et L. MANCEAUX. Recherches sur le bouton d'Orient. *Ann. Inst. Pasteur*, t. XXIV, 1910, pp. 673-720.

(3) ET. SERGENT, E. GUEIDON, A. BOUQUET et A. CATANEL. Existence de la leishmaniose cutanée chez le chien dans une localité du Tell algérien où le bouton d'Orient est endémique chez l'homme. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. XVIII, 1924, pp. 360-361.

(4) CH. NICOLLE. La question du réservoir de virus du bouton d'Orient. Hypothèse du gecko. Hypothèse du chameau. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. XIII, 1920, pp. 511-515.

A la suite de la découverte, due à EDM. et ET. SERGENT, d'un Flagellé sanguicole de la tarente (*Tarentola mauritanica*) voisin du parasite du bouton d'Orient, ce lézard a été à son tour incriminé (1), mais, d'après E. CHATTON et G. BLANC, il y a des différences morphologiques nettes entre le *Leptomonas* de la tarente et la forme *Leptomonas* de *L. tropica* (2). D'autre part, le *Leptomonas* de la tarente n'est pathogène ni pour l'homme, ni pour le singe, ni pour la souris blanche, et il ne semble pas se développer dans l'organisme de *Phlebotomus papatasi* (3).

Quant aux Euphorbiacés (4) (5), s'il est vrai que certaines espèces (*Euphorbia pilulifera*, *E. thymifolia*, etc.) sont infectées dans divers pays (Ile Maurice, Algérie, France Italie, Portugal, Suisse, etc.) par un *Leptomonas* (*L. davidi*), on doit considérer comme invraisemblable que des insectes strictement hématophages comme les Phlébotomes aient des rapports quelconques avec elles. Et les Arthropodes qui les fréquentent habituellement, et qui, d'ailleurs transmettent la flagellose de plante à plante (Hémiptères, Lygèidés) (6), sont exclusivement phytophages et ne peuvent contaminer l'homme.

Où le voit, la recherche est peu poussée encore, il est vrai, du réservoir de virus du bouton d'Orient hors de l'homme et est restée infructueuse. Peut-être, étant donné la sensibilité grande de certains petits Rongeurs sauvages aux leishmanioses, devrait-on, ainsi que l'ont fait G. W. WENYON et M. HERTIG pour le kala-azar de Chine (7) — sans succès, d'ailleurs —, vérifier de près leur rôle possible de conservateurs du virus du bouton d'Orient (8).

(1) EDM. et ET. SERGENT, G. LEMAIRE et G. SENEVET. Hypothèse sur le Phlébotome « transmetteur » et la tarente « réservoir de virus » du bouton d'Orient. *Ann. Inst. Pasteur*, t. XXIX, 1915, pp. 309-322.

(2) E. CHATTON et G. BLANC. Le *Leptomonas* de la tarente dans une région indemne de bouton d'Orient. Observations et expériences. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. XI, 1918, p. 595.

(3) L. PARROT. Notes sur la leishmaniose expérimentale (*Leishmania tropica*) de la souris blanche. *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, t. VI, 1928, pp. 453-464.

(4) Ch. NICOLLE. Origines et rapports du kala-azar et du bouton d'Orient. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, t. VII, 1912, pp. 219-224.

(5) F. LARROUSSE. Etude systématique et médicale des Phlébotomes. Thèse, Paris, 1921.

(6) C. FRANÇA. La flagellose des Euphorbes. *Ann. Inst. Pasteur*, t. XXXIV, 1920, pp. 432-464.

(7) G. W. YOUNG et M. HERTIG. The kala-azar transmission problem : field and laboratory studies in China. I. Epidemiology. II. Susceptibility of various rodents to infection with *Leishmania donovani*. *Amer. Jour. Hyg.*, t. IX, 1929, pp. 227-246 et t. X, 1929, pp. 183-200.

(8) L. PARROT, A. DONATIEU et F. LESTOQUARD. L'étiologie des leishmanioses. *Algérie médicale*, avril 1932, pp. 139-171.

Phlébotome conservateur de virus? — A défaut d'un réservoir de virus où le vecteur s'infecterait, on peut envisager l'hypothèse suivante, formulée par E. BRUMPT et PEDROSO, en 1913, à propos de la leishmaniose forestière américaine (1). Les *Leishmania* sont des flagellés d'insecte, tout comme d'autres *Leptomonas* (*L. ctenocephali*) de la puce, par exemple; elles ont pour hôte unique un invertébré. Dans le cas de *L. tropica* la conservation de l'espèce est normalement assurée par le passage de *L. tropica* d'une génération de Phlébotomes à l'autre, soit qu'il y ait transmission héréditaire vraie, soit que les larves de Phlébotomes se contaminent en ingérant les excréta (ainsi a lieu la transmission de *Leptomonas ctenocephali* de puce à puce) ou en dévorant les cadavres de leurs parents infectés. Lorsque *L. tropica* est introduit, par accident, dans la peau d'un Vertébré, il y prend une forme de résistance, la forme *Leishmania*, mais c'est là une localisation aberrante en quelque sorte, — la « fausse route » dont nous parlions ci-dessus — et qui n'a aucune relation avec le cycle évolutif du flagellé.

Cette conception se heurte à quelques faits d'observation et d'expérience. S'il est vraisemblable que *L. tropica* ait été, à l'origine, un flagellé d'insecte, il semble qu'il ait perdu présentement, par adaptation peut-être, certains de ces caractères primitifs, entre autres la propriété de se transformer, dans l'intestin postérieur de l'hôte invertébré, en pseudo-kystes de conservation, lesquels assurent la survivance des *Leptomonas* monoxènes dans le monde extérieur : *L. tropica* ne revêt, en effet, chez le Phlébotome, que la forme flagellée, particulièrement fragile; en outre, tendant à envahir les parties antérieures du tube digestif jusqu'à la trompe, le parasite résiste à l'évacuation par les excréta. D'un autre côté, l'infection naturelle des Phlébotomes serait, sans doute, autrement fréquent qu'on ne la trouve, si l'hypothèse envisagée était fondée. Et enfin, des essais d'infection des larves de Phlébotomes au moyen de cultures de *Leishmania* (2) ou de vérification du passage de *L. tropica* d'une génération d'insecte à la suivante (3), n'ont pas abouti. Néanmoins, les recherches effectuées n'autorisent pas encore à conclure définitivement par la négative : la question de *L. tropica*, parasite normal du Phlébotome et parasite accidentel des Vertébrés, reste ouverte.

(1) E. BRUMPT et H. PEDROSO. Recherches épidémiologiques sur la leishmaniose forestière américaine dans l'état de Sao Paulo (Brésil). *Bull. Soc. Path. exo.*, t. VI, 1913, pp. 752-762.

(2) S. R. CHRISTOPHERS, H. E. SHORTT et P. J. BARRAUD. The feeding of larvae of *Phlebotomus argentipes* on cultures of *Leishmania donovani*. *Ind. Journ. med. res. mem.*, t. IV, 1926, pp. 155-156.

(3) L. PARROT. Observations biologiques sur *Phlebotomus papatasi* (Scop.). *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, t. IX, 1931, pp. 442-450.

II. — LEISHMANIOSE VISCÉRALE

A. — *L'agent de transmission.*

Le kala-azar asiatique et la leishmaniose viscérale infantile méditerranéenne sont étroitement apparentés. D'autre part, l'épidémiologie et l'expérimentation apportent un ensemble impressionnant de faits en faveur de l'identité étiologique de la leishmaniose viscérale de l'homme et de la leishmaniose viscérale du chien.

Pour les deux infections, humaine et canine, le problème du mode de transmission est donc *un*.

Infection par voie buccale ? — On s'est demandé si *L. donovani* ne pénétrait pas dans l'organisme humain par la voie digestive. La question a été posée depuis longtemps par P. MANSON et G. C. LOW (1903) et a déjà suscité de nombreuses recherches. L'existence d'ulcérations intestinales chez les malades atteints de kala-azar autorisait, en effet, à supposer que des *Leishmania*, évacuées avec des matières fécales, pouvaient souiller le sol ou l'eau de boisson ou passer de malade à homme sain par le contact direct. Bien que les premières expériences de transmission par la voie buccale effectuées sur le singe (P. F. MACKIE), sur le chien (Ch. NICOLLE et ANDERSON (1)), sur le hamster (C. W. YOUNG, H. J. SMILY et C. BROWN, HINDLE et PATTON (2) (3)), aient généralement échoué (4), les savants de l'Inde britannique paraissent prendre de nouveau en sérieuse considération l'hypothèse de MANSON et LOW : en 1925, E. D. W. CREIG et S. R. CHRISTOPHERS infectent un singe en lui injectant directement dans l'intestin grêle le produit de ponction d'une rate parasitée (5) ; en 1928 SHORTT, CRAIG et SWAMINATH

(1) NICOLLE et Ch. ANDERSON. Recherches expérimentales sur le mode de transport du kala-azar. Quatrième mémoire. *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, t. XV, 1926, pp. 114-117.

(2) C. W. YOUNG, H. J. SMILY et C. BROWN. Experimental kala-azar in a hamster. *Cricetulus griseus* M. Edw. *Amer. Jour. Hyg.*, t. VI, 1926, pp. 254-285.

(3) E. HINDLE et W. S. PATTON. Transmission experiments with Chinese kala-azar. *Proc. Roy. Soc., B.*, t. CII, 1927, pp. 63-71.

(4) R. G. ARCHIBALD a, cependant, réussi à infecter le singe, par la voie buccale, en lui faisant ingérer des fragments de rate parasitée, *Journ. Roy. Army med. Corps*, t. XXIII, 1914, p. 493.

(5) E. D. W. CREIG et S. CHRISTOPHERS. — Infection of a monkey (*Macacus rhesus*) with the parasite of Indian kala-azar following the introduction of infective material into the lumen of the small intestine. *Ind. Journ. med. res.*, t. XIII, 1925, pp. 151-157.

infectent des hamsters par la voie buccale avec de la rate et du foie leishmaniés (1); de même O. K. KHAW en 1930 (2); et SHORTT, SMITH, SILVA et SWAMINATH rapportent l'observation du premier cas authentique de kala-azar asiatique où l'on ait trouvé *L. donovani* dans les selles dysentériques (3)... On ne peut évidemment préjuger les résultats où conduiront les travaux ainsi orientés, pour ce qui regarde l'Inde; mais, en ce qui concerne la leishmaniose viscérale méditerranéenne, il est bien évident que la transmission orale — qu'elle ait lieu, à la manière de la fièvre typhoïde, par l'eau de boisson ou par les mains souillées — ne joue pas : on connaît trop, en Europe et en Afrique du Nord, d'atteintes sporadiques de leishmaniose viscérale dont l'apparition ne saurait s'expliquer ainsi. En outre, la nature de l'agent pathogène, sa sensibilité aux agents physiques et putréfacteurs ne lui permettent guère de durer dans le milieu extérieur, hors de l'organisme de certains Vertébrés et Invertébrés propices. Et il semble bien qu'il soit de son essence même de vivre, normalement, d'une vie alternée : *Leishmania* chez les uns, *Leptomonas* chez les autres (4).

Insectes hématophages. — Dès 1905, L. ROGERS constate que *L. donovani* est cultivable en présence du contenu du tube digestif de *panaises*, rapproche le fait de l'existence d'épidémies leishmaniennes de maisons dans l'Inde et considère le rôle propagateur de ces Hémiptères domestiques comme possible (5). Les premières

(1) H. E. SHORTT, R. O. A. SMITH et SWAMINATH. The infection of hamsters with kala-azar by the oral route. *Ind. Journ. med. res.*, t. XVII, 1929, pp. 335-338.

(2) O. K. KHAW. Transmission of kala-azar to hamster (*Cricetulus griseus*) by the oral route. *Proc. Soc. exp. biol. a. med.*, t. XXVIII, 1930, pp. 231-234.

(3) H. E. SHORTT, R. O. A. SMITH, A. H. SILVA et C. S. SWAMINATH. *Leishmania donovani* in human feces in Indian kala-azar. *Ind. Journ. med. res.*, t. XVII, 1929, pp. 644-646. Des *Leishmania* avaient été déjà vues, à Malte, dans les selles dysentériques d'un enfant atteint de leishmaniose viscérale méditerranéenne par A. CRITIEN. *Brit. Med. Journ.*, 1911, p. 118.

(4) L. PARROT, A. DONATIEN et F. LESTOQUARD. L'étiologie des leishmanioses, *Algérie médicale*, avril 1932, pp. 139-171.

A l'infection par la voie buccale se rattache une hypothèse récente de Ch. ANDERSON (*Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, t. XVI, n° 2, 1932) d'après laquelle le lait de chèvre « pourrait constituer un milieu vecteur pour la transmission naturelle du kala-azar ». L'auteur a, en effet, obtenu la culture de *L. donovani* dans ce lait, contrairement à une observation antérieure de Ch. NICOLLE (*Arch. Inst. Pasteur Afrique du Nord*, t. II, n° 2, 1922, p. 232). Il reste à déterminer si la chèvre est naturellement sensible à la leishmaniose viscérale.

(5) A. LAVERAN. *Leishmanioses*, Masson, édit., Paris, 1917.

investigations de W. S. PATTON, effectuées avec *Cimex rotundatus* et *Cimex lectularius*, semblent confirmer ces vues : le parasite du kala-azar se développe et prend la forme flagellée dans l'intestin des punaises nourries sur des malades. Mais les essais de transmission échouent. Plus tard, les travaux de C. DONOVAN, F. P. MACKIE, J. W. CORNWALL et H. M. LA FRENAIS, H. E. SHORTT et C. SWAMINATH (1) dans l'Inde britannique, de G. SANGIORGI, C. BASILE, G. FRANCHINI (2), en Italie, donnent des résultats défavorables à l'hypothèse de ROGERS, — et les expériences de CH. NICOLLE et CH. ANDERSON, en Tunisie, l'infirmement définitivement (3).

Suivant G. FRANCHINI, les Anophèles, entre autres *A. maculipennis*, joueraient un rôle propagateur important; d'après PATTON et d'après MACKIE, ce rôle est nul.

PATTON encore, FRANCHINI, MACKIE démontrent que le *pou de tête* et le *pou de vêtement* ne sauraient non plus être incriminés (4).

Entre temps, CH. NICOLLE et CH. COMTE découvrent la leishmaniose canine et se demandent si les *puces* du chien n'en sont pas les agents de transmission, de l'animal à l'homme et d'animal à animal, dans les pays méditerranéens. C. BASILE (5) en Italie, EDM. et ET. SERGENT, A. LHÉRITIER et G. LEMAIRE à Alger (6) rapportent bientôt des expériences positives de transmission de chien infecté à chien apparemment sain par l'intermédiaire de la puce *Ctenocephalus canis*. A. LAVERAN et CH. NICOLLE écrivent en 1913 : « Il semble prouvé que l'infection naturelle du chien est propagée par les puces » (7). Mais les tentatives d'autres expérimentateurs, W. E. MARSHALL, C. W. WENYON, P. DA SILVA, échouent. Et, en 1923, CH. NICOLLE et CH. ANDERSON déclarent, après des essais d'une parfaite rigueur technique : « Il nous paraît légitime de conclure d'une façon définitive au rôle négatif de la puce (*Ctenocephalus*) ».

(1) H. E. SHORTT et SWAMINATH. Experiments to decide whether the bedbug *Cimex hemiptera* Fabr. can transmit Indian kala-azar. *Ind. Journ. med. res.*, t. XIII, 1925, pp. 143-147.

(2) G. FRANCHINI. *Leishmania* et punaises. Les parasites de LEISHMAN, en culture, ne vivent pas dans le tube digestif de *Cimex lectularius*. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. V, 1912, pp. 817-819.

(3) C. NICOLLE et CH. ANDERSON. Recherches expérimentales sur le mode de transmission du kala-azar. Troisième mémoire. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, t. XIV, 1925, pp. 264-267.

(4) A. LAVERAN. *Leishmanioses*, Masson, édit., Paris, 1917.

(5) C. BASILE. Cité par A. LAVERAN.

(6) EDM. et ET. SERGENT, A. LHÉRITIER et G. LEMAIRE. Transmission de *Leishmania* à un chien par piqûres de *Pulex serraticeps*. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. V, 1912, pp. 595-597.

(7) A. LAVERAN et CH. NICOLLE. Le kala-azar méditerranéen ou infantile. *Arch. Pasteur de Tunis*, t. VIII, 1913, p. 229.

phalus canis) dans la transmission du kala-azar canin de chien à chien » (1).

D'autres ecto-parasites communs chez les chiens sont suspectés à leur tour, les Tiques (*Rhipicephalus sanguineus*). C. BASILE (1910), W. E. MARSHALL (1912), après quelques épreuves négatives, les écartent : en 1926, les expériences de CH. NICOLLE et CH. ANDERSON n'ont pas plus de succès ; troublées, il est vrai, par la piroplasmose canine, il fallut les interrompre (2). Tout récemment (1930), G. BLANC et J. CAMINOPETROS transmettent la leishmaniose viscérale du chien au spermophile — petit rongeur d'une sensibilité extrême à *L. donovani* — par l'inoculation du produit de broyage de *Rhipicephalus sanguineus* nourris soit sur spermophile soit sur chiens infectés. Le virus passe, chez la tique, de la larve à la nymphe et de la nymphe à l'adulte. Les auteurs tirent argument de ce passage pour conclure qu'il y a adaptation réelle de la *Leishmania* au Rhipicéphale, que cette tique est l'hôte intermédiaire du flagellé et, par conséquent, doit être l'agent de transmission de la leishmaniose viscérale méditerranéenne (3). Malheureusement, on ignore sous quelle forme la *Leishmania* persiste dans l'organisme de l'Ixode, s'il y prend la forme *Leptomonas* ou s'il reste aflagellé (dans ce dernier cas, on pourrait penser qu'il y a conservation pure et simple du virus dans le milieu, sans issue en somme, que représente le tube digestif de la tique). La transmission par piqure n'a pas encore été obtenue. L'expérience se heurte, par suite, à l'objection fondamentale de CH. NICOLLE et ANDERSON : « Le fait de la persistance d'un agent pathogène et de la conservation de sa virulence chez un Invertébré ne saurait être donné comme un argument péremptoire en faveur du rôle transmetteur de cet Invertébré. Bien des germes peuvent se conserver, se conservent dans des conditions absolument étrangères à celles qui assurent la propagation ordinaire (4). »

(1) CH. NICOLLE et CH. ANDERSON. Recherches expérimentales sur le mode de transmission du kala-azar. Premier mémoire. *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, t. XII, 1923, pp. 168-198 ; CH. NICOLLE et CH. ANDERSON. Recherches expérimentales sur le mode de transmission du kala-azar. Deuxième mémoire. *Ibid.*, t. XIII, 1924, pp. 155-164.

(2) CH. NICOLLE et CH. ANDERSON. Recherches expérimentales sur le mode de transmission du kala-azar. Quatrième mémoire. *Ibid.*, t. XV, 1926, pp. 114-117.

(3) G. BLANC et G. CAMINOPETROS. La transmission du kala-azar méditerranéen par une tique : *Rhipicephalus sanguineus*. *C. R. Acad. Sc.*, t. CXCI, p. 1162 ; G. BLANC et G. CAMINOPETROS. Quelques expériences sur la transmission du kala-azar par la tique du chien, *Rhipicephalus sanguineus*. *C. R. Soc. biol.*, t. CVII, 1931, p. 1493.

(4) CH. NICOLLE et CH. ANDERSON. D'une erreur commune dans la conduite des expériences portant sur la détermination des agents de transmission des Spirochètes et de la même erreur dans les investigations analogues. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, t. XVI, 1927, pp. 228-232.

D'autres objections ont encore été faites à l'hypothèse de la propagation de la leishmaniose viscérale de l'homme par une tique : la fixation sur la peau d'un ecto-parasite aussi « adhérent » ne passe pas inaperçue, et on l'eût depuis longtemps remarquée dans les antécédents des malades. En ce qui concerne le chien, il semble bien *a priori* qu'étant donné la fécondité du Rhipicéphale et son abondance dans les chenils, la leishmaniose viscérale sévirait avec une effroyable fréquence s'il la propageait réellement (1).

Orientation actuelle : le Phlébotome. — La transmission expérimentale du bouton d'Orient, réalisée sur l'homme en 1921 par l'Institut Pasteur d'Algérie, a eu pour effet d'engager les investigateurs de l'Inde britannique à considérer de plus près les rapports possibles des Phlébotomes avec le kala-azar. Déjà F. P. MACKIE, en 1914, avait, pour ainsi dire, ouvert la voie, par l'étude des parasites intestinaux des Phlébotomes capturés dans les maisons infectées de leishmaniose (2). A partir de 1924, les observations et expériences se multiplient. J. A. SINTON fait connaître que, d'après leur distribution géographique, trois espèces méritent d'être tout particulièrement soupçonnées de propager le kala-azar : *Phlebotomus argentipes* dans l'Inde, *Phlebotomus major* var. *chinensis* (aujourd'hui *P. chinensis*) en Chine, *Phlebotomus perniciosus* dans le bassin de la Méditerranée (3). R. KNOWLES, L. E. NAPIER et R. O. SMITH, d'un côté (1924), S. R. CHRISTOPHERS, H. E. SHORTT et P. J. BARRAUD (1925), de l'autre, constatent qu'effectivement *P. argentipes* s'infecte sans difficulté quand il se gorge aux dépens de malades leishmaniés (4). Dans l'intestin moyen (estomac) de l'insecte, *L. donovani* se transforme en flagellé, se multiplie et, comme nous l'avons vu pour *L. tropica*, tend à envahir le pharynx et la trompe où on le retrouve en abondance parfois (5).

(1) L. PARROT, A. DONATIEN et F. LESTOQUARD. L'étiologie des leishmanioses. *Algérie médicale*, avril 1932, pp. 139-171.

(2) A. LAVERAN. *Leishmanioses*, Masson, édit., Paris, 1917.

(3) J. A. SINTON. Note on some indian pieces of the genus *Phlebotomus*. Part XI. The role of insects of the genus *Phlebotomus* as carriers of disease, with special reference to India. *Ind. Journ. med. res.*, t. XII, 1925, pp. 701-709.

(4) R. KNOWLES, L. E. NAPIER et R. O. A. SMITH. On a *Herpetomonas* found in the gut of the sandfly *Phlebotomus argentipes* fed on kala-azar patients. *Ind. med. Gaz.*, décembre 1924, pp. 593-597; S. R. CHRISTOPHERS, H. E. SHORTT et P. J. BARRAUD. The development of the parasite of Indian kala-azar in the sandfly *Phlebotomus argentipes* Annandale and Brunetti. *Ind. Journ. med. res.*, t. XII, 1925, pp. 605-607.

(5) S. R. CHRISTOPHERS, H. E. SHORTT et P. J. BARRAUD. *Loc. cit.*, *Ind. Journ. med. res.*, t. XII, 1925, pp. 605-607; S. R. CHRISTOPHERS, H. E. SHORTT et

C. W. YOUNG et M. HERTIG, W. S. PATTON et E. HINDLE, opérant en Chine avec une espèce et une variété locale de Phlébotomes, *P. chinensis* —, précisément suspectée par J. A. SINTON —, et *Phl. sergenti* var. (aujourd'hui dénommé *P. sergenti* var. *mongolensis* Sinton) nourries sur de petits rongeurs, les hamsters, infectés expérimentalement (le hamster — *Cricetulus griseus*, *C. triton* — est extrêmement réceptif à *L. donovani*), obtiennent les mêmes résultats, surtout avec la première espèce (1).

Ainsi, le comportement du virus dans l'organisme des Phlébotomes est le même, qu'il s'agisse de la leishmaniose viscérale asiatique ou de la leishmaniose cutanée. Le fait est encore confirmé, pour ce qui regarde la leishmaniose viscérale méditerranéenne, par nos recherches personnelles (virus canin (2)) et par celles de S. ADLER et O. THEODOR (virus humain, de Sicile (3)). Un Phlébotome présent dans tous les foyers de kala-azar infantile et dont l'aire de distribution s'étend jusqu'à la Somme, en France, et jusqu'au Sahara, exclusivement, en Algérie, peu domestique, fréquent dans les chenils, au moins en Algérie, et qui pique indifféremment l'homme et le chien (2), *Phlebotomus perniciosus* — celui-là même que SINTON a indiqué comme vecteur probable pour les pays médi-

P. J. BARRAUD. Further observations on the feeding of sandflies, *Phlebotomus argentipes*, on cases of Indian kala-azar. *Ind. Journ. med. res.*, t. XIII, 1925, pp. 159-165; H. E. SHORTT, P. J. BARRAUD et A. C. CRAIGHEAD. Note on massive infection of the pharynx of *Phlebotomus argentipes* with *Herpetomonas donovani*. *Ind. Journ. med. res.*, t. XIII, 1926, pp. 411-444; H. E. SHORTT, P. J. BARRAUD et A. C. CRAIGHEAD. The life-history and morphology of *Herpetomonas donovani* in the sandfly *Phlebotomus argentipes*. *Ind. Journ. med. res.*, t. XIII, 1926, pp. 947-959.

(1) C. W. YOUNG et M. HERTIG. The development of flagellates in Chinese sandflies (*Phlebotomus*) fed on hamsters infected with *Leishmania donovani*. *Proc. Soc. exper. Biol. a. med.*, t. XXIII, 1926, pp. 611-615; W. S. PATTON et E. HINDLE. The development of Chinese *Leishmania* in *Phlebotomus major* var. *chinensis* and *P. sergenti* var. *Proc. Roy. Soc. B.*, t. CI, 1927, pp. 369-390; C. W. YOUNG et M. HERTIG. Kala-azar experiments with Chinese sandflies (*Phlebotomus*). *Proc. Soc. exper. Biol. a. med.*, t. XXIV, 1927, p. 823; E. HINDLE et W. S. PATTON. Transmission experiments with Chinese kala-azar. *Proc. Roy. Soc. B.*, t. CII, 1927, pp. 63-71.

(2) L. PARROT, A. DONATIEN et F. LESTOQUARD. Sur le développement de la leishmaniose canine viscérale chez *Phlebotomus major* var. *perniciosus* Newstead. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. XXIII, n° 7, juillet 1930, pp. 724-725; L. PARROT, A. DONATIEN et F. LESTOQUARD. Observations nouvelles sur le développement du parasite de la leishmaniose viscérale du chien chez un Phlébotome (*Phlebotomus perniciosus*). *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, t. IX, 1931, pp. 438-441.

(3) S. ADLER et O. THEODOR. Infection of *Phlebotomus perniciosus* Newstead with *Leishmania infantum*. *Nature*, 20 septembre 1930, p. 437.

terranéens — s'est révélé un hôte très favorable à l'évolution de *L. donovani*. En somme, parmi les divers représentants du genre *Phlebotomus*, trois doivent être actuellement retenues comme de bons propagateurs possibles de la leishmaniose viscérale : *Phlebotomus argentipes*, trouvé dans la nature, sept fois infecté par *L. donovani* (1), *P. chinensis* et *P. perniciosus*. Des recherches de S. ALDER et O. THEODOR, il résulte que *P. papatasi* ne peut être un vecteur important de *L. donovani* (2).

Les tentatives de transmission de *L. donovani* par l'intermédiaire des Phlébotomes n'ont pas entièrement réalisé, jusqu'ici, les espoirs que les constatations précédentes avaient fait naître. On a, certes, reproduit facilement la leishmaniose viscérale chez le hamster par l'inoculation de *P. chinensis* et de *P. sergenti* var. *mogolensis* infectés (3), observé la contamination d'un milieu de culture à travers une membrane mince (peau de jeune lapin rasée) que des *P. perniciosus* perforaient pour se nourrir (ce qui démontre que les formes *Leptomonas* de *L. donovani* peuvent, comme les flagellés de *L. tropica*, sortir de la trompe de l'insecte pendant le repas sanguin (4)) mais les essais d'infection soit du hamster, soit de l'homme (5) par la piqure ont généralement échoué. Cependant SHORTT, SMITH, SWAMINATH et KRISHMAN viennent de signaler qu'un hamster (sur 48 expérimentés), piqué 144 fois en quatre mois par des *P. argentipes* porteurs de virus, a été reconnu atteint de kala-azar au bout de ce temps. Les auteurs pensent qu'il y a corrélation entre la difficulté de la transmission expérimentale de *L. donovani* par la piqure des Phlébotomes et le faible pouvoir d'extension actuel du kala-azar dans l'Assam (on s'y trouve, en effet, en période d'inter-épidémie). Il conviendra donc de répéter les expériences lors d'une

(1) R. KNOWLES, L. E. NAPIER et R. O. A. SMITH. On a *Herpetomonas* found in the gut of the sandfly *Phlebotomus argentipes* fed on kala-azar patients. *Ind. med. Gaz.*, décembre 1924, pp. 593-597; H. E. SHORTT, A. C. CRAIGHEAD, R. O. A. SMITH et C. S. SWAMINATH. *Phlebotomus argentipes* caught in nature infected with *Leishmania donovani*. *Soc. Pathol. exot.*, t. XXVIII, 1930, pp. 1028-1043.

(2) S. ALDER et O. THEODOR. A study of the sandfly population in endemic foci of infantile kala-azar in Italy. *Bull. entom. res.*, t. XXII, 1931, pp. 105-113.

(3) C. W. YOUNG et M. HERTIG. (*Loc. cit.*), *Proc. Soc. exper. Biol. a. med.*, t. XXIV, 1927, p. 823; E. HINDLE et W. S. PATTON. (*Loc. cit.*), *Proc. Roy. Soc.*, B, t. CII, pp. 63-71.

(4) S. ADLER et O. THEODOR. The exit of *Leishmania infantum* from the proboscis of *Phlebotomus perniciosus*. *Nature*, 6 décembre 1930.

(5) H. E. SHORTT, A. C. CRAIGHEAD et C. S. SWAMINATH. A brief resume of recent kala-azar research with special reference to India. *Ind. Journ. med. res.*, t. XVI, 1930, pp. 220-239.

poussée épidémique (1). N. J. CHODUKIN, M. S. SOFIEFF, F. J. SCHEVTSCHENKO et G. J. RADSILOVSKY auraient obtenu la transmission de la leishmaniose du chien, dans des conditions naturelles, par des *P. papatasi* et des *P. sergenti* mêlés. Mais le chien donneur était atteint de leishmaniose viscérale, et le chien contaminé a présenté uniquement de la leishmaniose cutanée (bouton du nez)... Les auteurs trouvent là une confirmation de leur opinion sur l'unicité de la leishmaniose du chien — inacceptable à notre sens (2)). Le premier résultat positif de SHORTT, SMITH et KRISMAN appelle évidemment confirmation. On n'y trouve pas moins un encouragement à persévérer dans la voie où l'on a eu tant de raisons de s'engager.

En présence des échecs constants, ou à peu près, de la transmission expérimentale par la piqûre des Phlébotomes, on a invoqué, pour le kala-azar comme pour le bouton d'Orient, l'hypothèse de l'écrasement des insectes sur la peau; il y aurait infection par grattage ou transport du virus, échappé du Phlébotome écrasé, sur la conjonctive par les doigts (3). D'après S. ADLER, ce mécanisme contaminant serait habituel dans l'Inde, où le kala-azar atteint surtout les adultes; dans les pays méditerranéens, domaine de la leishmaniose viscérale infantile, la piqûre interviendrait nécessairement (4). Nous avons déjà exprimé des réserves à ce sujet; il s'y ajoute que HINDLE et PATTON (5), CHODUKIN, SOFIEFF et SCHEVTSCHENKO (6) n'ont pu infecter les premiers des hamsters — très réceptifs cependant — en déposant sur la peau excoriée des Phlébotomes broyés, les seconds un jeune chien en introduisant dans ses culs-de-sac conjonctivaux, excoriés aussi, de la pulpe splénique parasitée.

(1) H. E. SHORTT, R. O. A. SMITH, C. V. SWAMINATH et K. V. KRISHMAN. Transmission of Indian kala-azar by the bite of *Phlebotomus argentipes*. *Ind. Journ. med. res.*, t. XVIII, 1931, pp. 1373-1375.

(2) N. I. CHODUKIN, M. S. SOFIEFF et F. J. SCHEVTSCHENKO. *Phlebotomus* als Ueberträger von Hundle-Leishmaniose. *Arch. Sch. Trop. hyg.*, t. XXXV, 1931, pp. 424-434.

(3) C. H. HUE, D. HUE et C. U. LEE. Slapping as a factor in transmission of kala-azar by sandflies (*Phlebotomus*). *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, t. XXVI, 1929, pp. 280-284.

(4) S. ADLER. An analysis of the Leishmania-sandfly problem. *Trans. Roy. Soc. trop. Med. a. Hyg.*, t. XXIII, 1929, pp. 289-300.

(5) E. HINDLE et W. S. PATTON. *Loc. cit.*, *Proc. Roy. Soc.*, B, t. CII, 1927, pp. 63-71.

(6) N. CHODUKIN, M. S. SOFIEFF et SCHEVTSCHENKO. Sur la possibilité de la contagion par voie digestive et par contact dans les cas de kala-azar. *Pensée méd. d'Usbékistan*, 1930, pp. 62-65.

B. — *Le réservoir de virus*

La présence de *L. donovani* dans le sang circulant de l'homme et des animaux malades, la facilité avec laquelle on a infecté divers insectes hématophages en les nourrissant sur des sujets leishmaniés, démontrent assez que l'homme et le chien servent réellement de réservoir de virus. Peut-être *L. donovani* a-t-il été aussi, primitivement, un flagellé d'insecte; peut-être même l'est-il encore et faudrait-il interpréter certains cas sporadiques de kala-azar comme des « accidents biologiques », mais, en règle générale, le virus est assez répandu parmi les vertébrés pour qu'ils représentent la source la plus commune du contagé. Quant aux rapports qui unissent, du point de vue particulier des réservoirs de virus, la leishmaniose viscérale de l'homme à la leishmaniose viscérale du chien, on n'en jugera point avec certitude tant que l'identité spécifique des agents pathogènes n'aura pas été prouvée. L'homme et le chien peuvent être infectés de *L. donovani* indépendamment l'un de l'autre; le chien peut aussi bien jouer le rôle de réservoir de virus à l'égard de l'homme. En Europe, dans l'Afrique du Nord, dans la Moyenne-Asie, tout porte à croire qu'il le joue en effet.

III. — LEISHMANIOSE MUGO-CUTANÉE AMÉRICAINE

En 1919, CERQUIERA avaient publié des faits qui mettaient en cause *Ph. intermedius* Lutz dans la propagation de la leishmaniose sud-américaine (1). Influencé par le succès de la transmission du bouton d'Orient à l'homme par *P. papatasi*, obtenue en 1921 par EDM. et ET. SERGENT, L. PARROT, A. DONATIEN et M. BÉGUET, H. DE BEAUREPAIRE ARAGAO nourrit les Phlébotomes sur des sujets infectés et les inocule ensuite à des chiens. Dans un cas, H. DE BEAUREPAIRE ARAGAO obtient un résultat positif avec *Ph. intermedius* (1922) (2).

Institut Pasteur d'Algérie.

(1) A. DE CASTRO CERQUIERA. Contribuição da patogenia da Leishmaniose americana. Note prélim. Papel do « Phlebotomus » como transmissor da « Leishmaniose tegumentar ». *Saude*, t. II, Rio de Janeiro, juill.-sept. 1919, pp. 22-27.

(2) H. DE BEAUREPAIRE ARAGAO. Transmissão da leishmaniose no Brasil, pelo *Phlebotomus intermedius*. *Brazil-Medico*, 18 mars 1922, pp. 129-130, 1 fig.; H. DE BEAUREPAIRE ARAGAO. Leishmaniose tegumentar e sua transmissão pelos Phlebotomos. *Mem. Inst. Osw. Cruz*, t. XX, f. 2, sept. 1927, pp. 117-186 (portugais), 187-195 (anglais), 1 pl.

Leishmaniose viscérale infantile et phlébotomes à Marseille,

Par J. RAYNAL et P. LE GAC.

De nombreuses publications parues ces dernières années, ainsi que diverses communications apportées récemment au Premier Congrès d'Hygiène Méditerranéenne de Marseille, ont attiré l'attention sur la fréquence de la leishmaniose viscérale infantile dans le Sud-Est de la France.

D'après P. GIRAUD (1), le nombre des cas de cette affection progresserait, à Marseille, d'année en année, leur localisation se trouvant presque exclusivement dans les banlieues et sur le littoral de cette grande agglomération.

En ce qui concerne la transmission de cette leishmaniose la lumière ne s'est pas encore entièrement faite. Certains ont pu suggérer l'hypothèse d'une transmission par voie digestive; on pourrait penser, si l'identité de *Leishmania infantum* avec le virus canin était établie sans conteste, à l'intervention de certains ectoparasites du chien; les recherches sur la puce n'ayant pas abouti, il resterait la possibilité éventuelle de transmission par différents ixodes. Cependant, et sans qu'il soit besoin cette fois de préjuger de l'identité ou non des deux virus, en s'appuyant sur l'expérimentation très précise et très instructive de certains auteurs, il paraît beaucoup plus rationnel, à l'heure actuelle, d'incriminer les phlébotomes, et plus particulièrement, dans la transmission de la leishmaniose viscérale du bassin méditerranéen, le *Phlebotomus perniciosus*, NEWSTEAD, 1911.

Dans leurs travaux sur la question en Sicile, ADLER et THEODOR (2) ont pu démontrer les principaux points suivants :

a) rareté, mais existence de l'infection naturelle par *Leishmania infantum* de certains échantillons de *Phlebotomus perniciosus* capturés dans des régions où l'affection sévit à l'état endémique;

b) possibilité, dans un fort pourcentage, de l'infection expérimentale chez les phlébotomes d'élevage de cette espèce, infectés soit sur des cas humains ou expérimentaux de leishmaniose, soit avec des cultures de *Leishmania infantum*;

c) vraisemblance d'un véritable cycle évolutif de *Leishmania*

(1) P. GIRAUD. Sur l'origine canine du kala-azar méditerranéen. *Bulletins de la Société de Pathologie exotique*, t. XXV, n° 6, juin 1932, p. 558.

(2) S. ADLER et P. THEODOR. Investigations on Mediterranean kala-azar. *Proceed. Roy. Soc.*, sér. B, vol. 108, 1^{er} août 1931, pp. 407-502.

infantum dans l'organisme des phlébotomes, répondant d'une part à une multiplication active et à une « position antérieure » des parasites et d'autre part à une incubation de quelques jours avant que l'insecte ne devienne infectant;

d) enfin les mêmes auteurs ont prouvé, en utilisant un procédé dérivé de la technique d'HERTIG, l'issue hors de la trompe, au cours de repas ultérieurs des *perniciosus* femelles infectées dans les mêmes conditions, de formes flagellées (formes *leptomonas* courtes avec long flagelle) qu'ils tendent à considérer, par assimilation avec leurs précédentes constatations dans leurs études sur la transmission de *Leishmania tropica* par *Phlebotomus papatasi* SCOPOLI, 1786, et *Phlebotomus sergenti* PARROT, 1917, comme les formes métacycliques peut-être responsables de nouvelles infections chez l'homme.

Nous avons pensé qu'il serait intéressant de rechercher la présence de phlébotomes à Marseille et d'identifier les différentes espèces que l'on pouvait y rencontrer. A cette occasion, nous avons été amenés à constater quelques faits épidémiologiques intéressants.

Au cours de divers sondages pratiqués dans différents quartiers de la ville de Marseille et de sa banlieue, nous avons capturé, durant la période du 14 juillet au 21 septembre 1932, et avons déterminé par la suite, 602 phlébotomes, 304 mâles et 298 femelles se répartissant dans les espèces suivantes (1) :

<i>Phlebotomus perniciosus</i> Newstead, 1911	293 mâles et 292 femelles
<i>Phlebotomus papatasi</i> Scopoli, 1786	11 mâles et 5 femelles
<i>Phlebotomus Larroussei</i> Langeron et Nitzulescu, 1931	1 femelle

Ainsi qu'il est facile de s'en rendre compte, *Phlebotomus perniciosus*, la première espèce nommée, est nettement prédominante et atteint la proportion de 97,18 o/o; c'est justement celle incriminée par ADLER et THEODOR comme devant jouer le rôle le plus important dans la transmission de la leishmaniose viscérale infantile en Sicile.

(1) On trouvera plus de détails concernant l'étude de ces divers lots de phlébotomes capturés à Marseille dans les communications suivantes : « Sur la présence de *Phlebotomus papatasi* », Scopoli, 1786, à Marseille. *Ann. de Parasit. hum. et comp.*, t. X, n° 6, novembre 1932; « Sur un exemplaire de *Phlebotomus Larroussei* », Langeron et Nitzulescu, 1931, capturé à La Rose (banlieue de Marseille). *Ann. de Parasit. hum. et comp.*, t. X, n° 6, novembre 1932; « Etude sur plusieurs lots de phlébotomes capturés dans différents quartiers de Marseille ». A paraître dans les *Ann. de Parasit. hum. et comp.*, t. XI, n° 3, mai 1932.

Les quelques constatations générales que nous ayons pu noter au point de vue épidémiologique sont les suivantes :

a) il semble que les phlébotomes se soient multipliés de manière progressive au cours de ces dernières années à Marseille. Cette observation ne repose que sur les données empiriques d'une enquête faite *a posteriori* ; elle est de faible valeur, mais comme elle vient coïncider avec une plus grande éclosion de cas de leishmaniose en ces dernières années, nous ne pouvions la passer sous silence ;

b) les cas de leishmaniose sont diagnostiqués habituellement à Marseille pendant les premiers mois d'hiver, décembre, janvier en particulier : ils sembleraient donc apparaître six mois environ après le moment où les phlébotomes sont les plus nombreux (1) ;

c) enfin les plus nombreux lots de phlébotomes capturés provenaient soit de la Corniche (Malmousque, Endoume, Pharo), soit de la banlieue (Saint-Jérôme-La-Rose) ; les captures étaient non seulement moins fructueuses mais encore relativement rares en pleine ville. Cela semblerait prouver que la densité phlébotomienne est plus grande dans certains quartiers, en particulier le long du littoral et à la périphérie de la ville ; or, la carte de la répartition géographique de l'affection, d'après P. GIRAUD, montre très nettement « une prédominance marquée des cas dans la zone maritime et dans la banlieue marseillaise » et leur relative rareté au centre de la ville.

En conclusion, cette étude préliminaire de quelques centaines de phlébotomes capturés à Marseille, avec l'appui des observations épidémiologiques recueillies, permet de penser que *Phlebotomus perniciosus* peut être à bon droit suspecté de réaliser, dans notre grand port méditerranéen, la transmission de la leishmaniose viscérale infantile.

*Laboratoire de Parasitologie de l'Ecole d'Application
du Service de Santé des Troupes Coloniales à Marseille.*

Discussion.

M. ADLER. — A Marseille, la plupart des cas de leishmanioses se manifestent, nous dit M. RAYNAL, aux mois de décembre et janvier. A Malte, par contre, 70 0/0 des cas sont diagnostiqués en mai ; pendant l'été, il y a très peu de cas, et en novembre et décembre il se produit une recrudescence. En Sicile, la plupart des cas se trouvent au printemps, à la fin du printemps.

(1) Les phlébotomes disparaissent en effet progressivement à partir des premiers jours de septembre et nous n'en avons plus trouvé dans le courant de la dernière semaine de ce mois en 1932.

Je voudrais aussi demander à M. RAYNAL à quel moment de la journée a été faite la récolte des phlébotomes à Marseille. La chose est très importante, pour établir un pourcentage des espèces de phlébotomes.

Par exemple, à Catane, si on opère dans la journée, on trouve presque uniquement des *papatasi*, quoique les *pernicius* soient bien plus nombreux. Ces derniers sortent en effet une heure après le coucher du soleil et après avoir piqué ne restent pas dans les maisons; un grand nombre d'entre eux piquent même dans la rue, n'entrant pas dans les maisons.

Il y a aussi des espèces, tout le groupe *major*, qui sont presque uniquement nocturnes. Par exemple *Phlebotomus major* qui est très commun à Athènes, n'était pas connu, parce qu'il ne se capture que la nuit, vers minuit.

M. RAYNAL. — A Marseille, les phlébotomes disparaissent déjà dès la mi-septembre, au plus tard à la fin du mois. Cela pourrait expliquer que la majorité des nouveaux cas diagnostiqués se fasse dans les mois d'hiver.

Nous avons au début procédé à des captures de phlébotomes uniquement dans les maisons et le matin; on trouvait surtout des *papatasi*, très peu de *pernicius*. Puis nous avons opéré à différentes heures. Nous avons vu que, à la lumière, le soir, on capture facilement le *pernicius* qui est attiré par la lumière tandis que le *papatasi* ne l'est pas. Nous avons aussi recueilli des *pernicius* en dehors des maisons. Nous insistons sur ces points dans un article qui paraîtra dans les *Annales de Parasitologie* prochainement.

Je suis d'accord avec M. ADLER sur la valeur relative que comporte toute statistique. Je voulais surtout insister sur le fait que *Phlebotomus pernicius* se trouve en très grand nombre à Marseille et signaler les relations possibles de cet insecte avec la transmission de la leishmaniose infantile dans cette ville.

M. MARCEL LEGER. — Simple complément au travail important de M. RAYNAL et LE GAC. Lorsque j'étais à Marseille en 1920 et 1921 j'ai recherché également des phlébotomes et j'en ai trouvé en grand nombre chez moi au pied de Notre-Dame de la Garde. La capture en était très facile à la fin de l'été. En ouvrant la fenêtre le soir, les phlébotomes entraient. Il suffisait de la refermer au bout de 1 h. et contre les vitres on trouvait de nombreux phlébotomes.

M. DONATIEN. — A Biskra, pour capturer les *Phlebotomus papatasi* nous allions au Faro dès le matin, tout de suite après le lever du soleil. Dans les grandes galeries de l'Hôpital militaire, ils se

trouvaient en grand nombre. Pour capturer les *Phlebotomus perniciosus* à Alger, il n'y a qu'à se rendre dans le chenil où nous entretenons nos chiens atteints de leishmaniose, et cela à toute heure de la journée, surtout en septembre et octobre.

M. BRUMPT. — M. RAYNAL nous a dit que la leishmaniose viscérale infantile était plus fréquente au mois de décembre à Marseille. Sur combien de cas se base son opinion ? J'aimerais avoir aussi l'opinion de M. ADLER sur la durée de l'incubation dans la maladie.

M. ADLER. — Naturellement, il est difficile de préciser la période d'incubation parce que, généralement, on attend quelques semaines ou même un mois avant d'apporter l'enfant à l'hôpital. A Malte et en Sicile, 70 o/o des cas de leishmaniose sont reconnus six mois environ après la fin des saisons de phlébotomes. Ce fait est en accord avec celui que la maladie est très rare chez les enfants de moins de six mois et assez commune à partir de cet âge.

M. LÉPINE. — Je me permets de signaler les observations que j'ai faites au sujet de l'incubation de la leishmaniose infantile. Il y avait un foyer très limité dans le village de Djebel. Là un certain nombre d'enfants furent contaminés, et le diagnostic porté six à huit mois après le moment où ils avaient séjourné dans la zone infectée.

Je voudrais faire encore une autre remarque sans vouloir prendre partie pour l'une ou l'autre des théories, relatives au mode de transmission : M. ADLER nous a indiqué qu'à Athènes les phlébotomes sont répandus dans toute la ville. Cependant, en pratique, les cas de leishmaniose infantile se rencontrent exclusivement à la périphérie.

M. ADLER. — A Athènes, j'ai en vain cherché *Phlebotomus perniciosus* pendant les quelques semaines d'été que j'y ai passées. Par contre les *Phlebotomus major* sont très communs. Ils avaient passé inaperçus parce qu'on n'avait pas remarqué jusque-là qu'il faut les récolter vers minuit. Comment se répartissent les *Phlebotomus major* à Athènes ? Je n'y suis pas resté assez longtemps pour avoir une idée là-dessus. J'en ai trouvé à proximité de l'Institut Pasteur ; il y a, je crois, dans ce quartier des cas de leishmaniose.

Les cas sont, à mon avis, plus fréquents en Grèce qu'en Sicile, ce qui donne à penser que le *Phlebotomus major* est beaucoup plus sensible à la leishmaniose infantile que le *Phlebotomus perniciosus*.

Il y a aussi un autre facteur à considérer : la souche de *Leishmania* ; il y a toujours de petites différences entre les souches et ces différences paraîtront peut-être importantes quand on les aura bien étudiées.

M. LÉPINE. — Il serait intéressant de savoir si les phlébotomes que M. ADLER a capturés à l'Institut Pasteur d'Athènes étaient infectés parce que, justement, le jardinier de l'Institut Pasteur, à l'heure actuelle, a un enfant atteint de leishmaniose viscérale et il y a beaucoup d'autres cas de la maladie autour de l'Institut Pasteur.

M. RODHAIN. — Je voudrais rappeler que l'incubation de six mois dont on a parlé ne correspond pas à l'incubation réelle. Habituellement quand on porte les enfants à l'hôpital, la maladie existe déjà depuis longtemps et le tableau clinique complet de la leishmaniose s'est développé. Si on avait pu observer le jeune malade trois mois plus tôt, il est probable que la maladie aurait pu être diagnostiquée à ce moment-là, l'enfant présentant déjà, par exemple, de la fièvre.

M. ADLER. — Je signale le cas d'un enfant piqué le 1^{er} novembre et trouvé infecté le 1^{er} janvier suivant, après deux mois d'incubation.

Leishmaniose cutanée contractée au Sénégal. T.O.

Par M. RIQU et M. ADVIER. W.

La distribution géographique de la leishmaniose cutanée, type bouton d'Orient, est assez vaste. Fréquente surtout dans la partie méridionale du bassin méditerranéen, elle l'est beaucoup moins en Afrique tropicale où quelques cas seulement ont été signalés (Soudan, Niger, Dahomey, Nigéria, région du Tchad).

Au Sénégal, cette infection semble n'avoir jamais été mentionnée.

Elle y a été recherchée cependant, mais les seules leishmanies qui aient été jusqu'à présent trouvées, à notre connaissance, par les laboratoires de Saint-Louis ou de Dakar, sont des parasites viscéraux du chien. LAFONT et HECKENROTH, en 1915, puis HECKENROTH, en 1916, ont, en effet, signalé 3 cas de leishmaniose canine (dont un seul d'ailleurs manifestement autochtone) découverts par eux à

Dakar où l'affection n'avait pas été signalée jusqu'alors et paraît bien ne l'avoir pas été depuis.

Nous avons récemment traité un malade porteur d'un ulcère leishmanien qu'il a contracté sans aucun doute possible à Joal, au Sud de Dakar.

Il s'agit d'un lycéen de race Ouoloff, JAMES B... originaire de Gorée, n'ayant jamais résidé qu'à Dakar, Saint-Louis et Joal où il passait ses vacances, venu nous consulter, le 2 novembre 1932, pour un ulcère du poignet droit, qui durait depuis plus de deux mois sans aucune tendance à la cicatrisation.

Le matin du 14 août 1932, à Joal, ce jeune homme aurait été piqué par un moustique. La piqure aurait été douloureuse et ensuite prurigineuse suivie dans l'après-midi de fièvre assez forte pour obliger le malade à s'aliter. Les jours suivants, celui-ci n'a constaté qu'un empâtement de la région, avec, au centre, quelques petites bulles qu'il aurait crevées par grattage, puis l'apparition d'un ganglion sus-épitrochléen avec douleur, le long du bord interne de l'avant-bras.

Ce n'est qu'au bout d'une quinzaine de jours qu'une petite ulcération s'est formée augmentant rapidement d'étendue pour atteindre les dimensions d'une pièce de un franc. Depuis, cette lésion ne s'est plus modifiée malgré divers traitements antiseptiques.

Le 2 novembre, nous avons observé une ulcération ovalaire à bords taillés à pic, décollés, érythémateux et à fond tomenteux, légèrement purulent. La lésion avait tout à fait l'aspect d'une chancrelle cutanée, mais était peu sensible à la pression. En même temps nous avons noté la présence d'un ganglion sus-épitrochléen gros comme une amande avec péri-adénite dont la palpation était douloureuse.

L'examen microscopique du produit du raclage de l'ulcère a montré l'absence de bacille de DUCREY et de tréponème, mais au contraire la présence de nombreux corps de Leishman intracellulaires et libres.

La ponction ganglionnaire est restée négative.

La formule leucocytaire indiquait 40 polynucléaires neutrophiles, 4 éosinophiles, 27 lymphocytes et 29 moyens et gros mononucléaires.

Un début de traitement par des injections locales d'émétine n'a donné aucun résultat. Par contre, après cinq injections d'émétique, intraveineuses, à doses croissantes (la dernière étant de 10 cg.) l'ulcère a cicatrisé.

Signalons pour terminer que ce cas de leishmaniose cutanée vient augmenter le nombre des affections parasitaires transmises par des insectes piqueurs qui, au Sénégal, paraissent être particulières à la

Petite Côte de M'Bour, à la Gambie où il existe un foyer de trypanosomiase.

(Institut Pasteur de Dakar et Institut d'Hygiène de l'A. O. F.).

Discussion.

MARCEL LEGER. — J'ai fait à Dakar, en 1922, des recherches confirmatives en tous points de celles de M. HECKENROTH et LAFONT en 1915. Les chiens examinés présentaient des *Leishmania* dans la moelle osseuse dans la proportion de 80/o environ. Je n'ai jamais trouvé de *Leishmania* chez l'Homme.

M. HECKENROTH. — En 1915, avec A. LAFONT, nous avons relaté à la Société de Pathologie exotique le premier cas de leishmaniose viscérale canine observé en A. O. F. Il s'agissait d'un chien mort en décembre 1914 à la fourrière de Dakar, dans un état de maigreur extrême et chez lequel nous trouvâmes de nombreuses leishmanies sur des frottis de rate et de foie. A. LAFONT avait déjà examiné antérieurement, à Dakar, à ce point de vue une centaine de chiens de toutes origines : européenne, indigène, métis. Le pourcentage d'infection apparaissait donc peu élevé. L'animal dont nous rapportons l'observation était un produit croisé de chien d'Europe et de chien du pays.

Par la suite, en 1916, nous avons pu poursuivre ces recherches sur un nouveau lot de 126 chiens, parmi lesquels deux, d'origine européenne, furent trouvés contaminés, le pourcentage des animaux atteints (1,58) se rapprochait donc sensiblement de celui qu'avait donné la première enquête. Il convient toutefois de remarquer que, sur ce lot de 126 chiens, 14 seulement étaient de race indigène, les autres avaient été pour la plupart introduits dans la Colonie par des fonctionnaires et par des colons. C'est donc surtout à des animaux d'origine étrangère au Sénégal que notre deuxième enquête s'était adressée.

Mais il eut été intéressant, comme nous le disions, dans notre note à la Société de Pathologie exotique, de pouvoir faire également porter les investigations dans les villages de l'intérieur du Sénégal, sur des chiens indigènes qui auraient peut-être montré un pourcentage d'infection plus élevé.

The experimental transfer of *Trypanosoma cruzi*
from naturally infected *Triatoma protracta* to
mammals in California,

By C. KOFOID and FAE DONAT. W

181 A trypanosome from the digestive tract of the cone-nose bug, *Triatoma protracta*, in California was described in 1916 by KOFOID and MC CULLOCH. On the basis of its morphological characteristics and developmental stages in the bug, it was considered to resemble *Trypanosoma cruzi*, the organism of South American trypanosomiasis. The bugs were taken in the nest of the southern dusky-footed wood rat (*Neotoma fuscipes macrotis*) and suspicion was cast upon this mammal as the vertebrate host. The inability at that time to obtain either naturally infected *Neotoma* or to experimentally infect laboratory white rats made it impossible to definitely classify the organism as *Trypanosoma cruzi*. It was, therefore, tentatively named *Trypanosoma triatomæ*.

Recent researches by the authors of the present paper have made it evident that *T. triatomæ* is, in reality, *T. cruzi*, the parasite infecting children and young adults in Brazil and other parts of South and Central America and producing what is known as Chagas' disease. Previous to this time *T. cruzi* has not been definitely known to exist in America north of Tela, Honduras (Robertson, 1929). The writers obtained the naturally infected bugs used in these experiments from nests of the dusky-footed wood rat, *Neotoma fuscipes macrotis*, from San Diego. This is the same locality from which the *T. triatomæ* was described.

The conclusion that this trypanosome is identical with the South American species is based upon the following evidence :

1. Its morphology in the peripheral blood of the vertebrate hosts exactly resembles that of *T. cruzi*.

2. It exists only in very small numbers in the peripheral blood, a characteristic of *T. cruzi*.

3. It has been seen in both living and fixed material to adhere to, or seemingly to be included in (Chagas, 1909) the erythrocytes.

4. It undergoes the type of tissue invasion characteristic of *T. cruzi*. In the mammal its development occurs in the tissues, involving large cyst-like groups of leishmaniform and young trypanosome stages. Typical groups of these have been found in the

heart muscle and striated muscle of experimentally infected albino *Rattus norvegicus*.

5. The developmental stages in *Triatoma protracta* (see KOFOID and McCULLOCH, 1916) are the same as those described for *T. cruzi* in *Triatoma megista* and other Reduviidae.

In addition to *Rattus norvegicus*, we have successfully inoculated the Virginia opossum (*Didelphis virginiana*) and the northern subspecies of the dusky-footed wood rat (*Neotoma fuscipes annectens*) with *T. cruzi*.

The methods of inoculation successfully used by us are essentially the same as those employed by other investigators (BRUMPT, 1913, 1927, BRUMPT and DA SILVA, 1912) on *T. cruzi*. If trypanosomes did not appear in the peripheral blood within three or four weeks after inoculation the animal was splenectomized, and in numerous cases this enabled us to detect the parasites in the peripheral blood. ALTHOUGH GALLIARD (1930) and TALIAFERRO, CANNON and GOODLOE (1931) have made observations upon the effect of splenectomy in trypanosome infections (*T. cruzi* and *T. lewisi*, respectively), they did not use it as an aid to routine examination of animals suspected of harboring trypanosomes. In our work with *T. cruzi* splenectomy has proved to be a very valuable addition to the technique of detecting infection.

The methods of transfer of trypanosomes from *Triatoma* to susceptible mammals used in this work are as follows :

1. Intraperitoneal inoculation with gut contents of the bug diluted with Locke's solution (see BRUMPT and DA SILVA, 1912). Example : A 15-day old albino *Rattus norvegicus* showed trypanosomes in the peripheral blood on the 16th day after inoculation.

2. By eating infected *Triatoma* (see BRUMPT, 1913). Example : A 21-day old albino *Rattus norvegicus* ate six infected *Triatoma protracta* and trypanosomes appeared in its blood 25 days after inoculation (two days after (splenectomy)).

3. Infected bug faeces diluted with 0.75 o. o salt solution placed underneath the eyelid (BRUMPT, 1927, p. 236). Example : A 28-day old *Rattus norvegicus* showed trypanosomes 29 days after inoculation (six days after splenectomy).

The following methods of transfer from infected mammal to mammal have also been used :

1. One 14-day and one 21-day old albino Norway rat were infected by intraperitoneal inoculation with Locke's solution and tail blood of an infected rat.

2. One young Virginia opossum and one young wood rat were

infected by intraperitoneal inoculation with citrated tail blood of an infected rat.

3. One 16-day old albino Norway rat was infected by intraperitoneal injection with citrated tail blood of *Didelphis*.

4. One 15-day old albino Norway rat was infected by intraperitoneal inoculation with undiluted heart blood from an infected rat.

We conclude from these observations that *Trypanosoma triatomae* is identical with *T. cruzi*, that in California the opossum (*Didelphis virginiana*) and the wood rat (*Neotoma fuscipes*) may be the natural reservoir mammals, and that the albino laboratory rat (*Rattus norvegicus*) is susceptible to infection.

No human cases of CHAGAS' disease have been recorded in California, though brief illness, and more rarely prolonged illness, has been reported following the bite of the cone-nose bug. The known distribution of infected bugs is restricted, though both bugs and wood rats occur together over wide areas in California.

LITERATURE CITED.

- BRUMPT (E.). — Immunité partielle dans les infections à *Trypanosoma cruzi*, transmission de ce trypanosome par *Cimex rotundatus*, Rôle régulateur des hôtes intermédiaires. Passage à travers la peau. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. VI, 1913, pp. 172-176.
- BRUMPT (E.). — *Précis de Parasitologie*. Masson et Cie, 4th ed., 1927.
- BRUMPT (E.) and PIRAJA DA SILVA. — Existence du *Schizotrypanum cruzi* Chagas, à Bahia (Matta de São João). Biologie du *Gonorrhinus megistus*. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. V, 1912, pp. 22-26.
- CHAGAS (C.). — Ueber eine neue Trypanosomiasis des Menschen. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, t. I, 1909, pp. 158-218.
- GALLIARD (H.). — Infections à *Trypanosoma cruzi* chez les animaux splénectomisés. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXIII, 1930, pp. 188-191.
- KOFOID (C. A.) and McCULLOCH (I.). — On *Trypanosoma triatomæ*, a new flagellate from a hemipteran bug from the nests of the wood rat *Neotoma fuscipes*. *Univ. Calif. Publ. Zool.*, t. XVI, 1916, pp. 113-126.
- ROBERTSON (A.). — Note on a trypanosome morphologically similar to *Trypanosoma cruzi* Chagas, 1909, found in an opossum *Didelphis marsupialis*, captured at Tela, Honduras, Central America. *18th Annual Report of the Medical Department of the United Fruit Company*, 1929, pp. 293-310.
- TALIAFERRO (W. H.), CANNON (P. R.), and GOODLÉ (S.). — The resistance of rats to infection with *Trypanosoma lewisi* as affected by splenectomy. *Am. Journ. Hyg.*, t. XIV, 1931, pp. 1-37.

Zoological Laboratory, University of California.

Essais infructueux de filtration du paludisme,

Par E. MARCHOUX, R. LEROY, V. CHORINE.

INTRODUCTION

G. ASCIONE et A. MARIOTTI (1), dans des travaux parus, l'un dans le *Bulletin de l'Académie des Sciences Médico-Chirurgicales de Naples*, l'autre présenté au Congrès International d'Hygiène méditerranéenne, tendent à démontrer l'existence de formes invisibles et filtrables des parasites du paludisme dans le liquide céphalo-rachidien et le sang du malade. Pour la filtration, les auteurs ont employé des bougies de BERKEFELD V et N. La filtration a été faite à la trompe sous une pression négative d'une demi-atmosphère.

Comme test de l'intégrité des bougies, ils ont, après l'opération, filtré une culture en bouillon de *B. diphtérique*. La recherche des parasites dans le dépôt de centrifugation du liquide céphalo-rachidien prélevé chez les impaludés en accès leur a donné des résultats toujours négatifs.

Vingt expériences d'inoculation ont été faites par les auteurs avec 17 résultats positifs. Le liquide céphalo-rachidien aussi bien que le plasma citraté, filtrés et inoculés dans le torrent circulatoire des paralytiques généraux indemnes de paludisme, ont provoqué l'apparition des parasites dans le sang. Les courbes de température des sujets infectés paraissent assez différentes des courbes classiques.

PLASMODIUM VIVAX

La présence de formes filtrables dans le liquide céphalo-rachidien et le sang des paludéens constituait un fait nouveau si gros de conséquences que nous avons tenu à en confirmer la réalité le plus rapidement possible.

Dans le service de l'un de nous, à l'Hospice clinique Saint-Anne, nous avons pratiqué la ponction lombaire chez une paralytique générale impaludée et en cours d'accès. Le liquide recueilli, parfaitement clair et limpide, a été injecté dans les veines d'une autre pensionnaire.

(1) G. ASCIONE et A. MARIOTTI. *Atti del. R. Ac. delle Sc. Med. Chir. di Napoli*, t, LXXXV, 30 avril 1932,

Expérience n° 1 (11 octobre 1932). — On a prélevé environ 12 cm³ de liquide céphalo-rachidien chez Mme V..., paralytique générale impaludée le 28 septembre avec *Pl. vivax*. A ce moment la malade était à son quatrième accès et sa température était 40°. 12 cm³ de ce liquide, parfaitement clair, ont été inoculés dans la veine de Mme L... L'examen du sang resta négatif jusqu'au 28 octobre. Le 25 octobre, la malade a présenté pendant quelques heures une température de 38°8. A partir de ce jour la température oscille entre 36°6 et 39°6; le 29 octobre l'examen du sang a révélé la présence de nombreux schizontes de *Pl. vivax*. A partir du 2 novembre la malade, sans traitement, n'a plus de fièvre et on ne trouve plus de parasites dans le sang.

Les germes se trouvent donc bien dans le liquide céphalo-rachidien en cours d'accès, mais non plus en période d'apyrexie comme le prouve l'expérience suivante :

Expérience n° 2 (4 octobre 1932). — On a prélevé environ 20 cm³ de liquide céphalo-rachidien chez Mme B..., impaludée le 6 septembre 1932 avec *Pl. vivax*. Après son huitième accès, la malade est en apyrexie. Température 37°2. On a inoculé 18 cm³ de ce liquide dans la veine de Mme P... Pendant 34 jours la malade a été surveillée. L'examen du sang a toujours été négatif et elle n'a pas présenté de température.

Ce premier fait établi, nous avons procédé à la centrifugation du liquide infectant.

Expérience n° 3 (30 novembre 1932). — On a prélevé environ 20 cm³ de liquide céphalo-rachidien chez Mme Сн..., impaludée avec *Pl. vivax* le 22 novembre et présentant à ce moment une température de 40°3 et de nombreux parasites dans le sang. Le liquide a été centrifugé à 9.000 tours/min., pendant 5 m. et à 4.000 pendant 5 m. encore. Le liquide surnageant, décanté avec précaution, a été injecté dans la veine, à la dose de 14 cm³, à Mme D... L'examen tous les deux jours du sang de Mme D... resta négatif jusqu'au 9 janvier.

La centrifugation à grande vitesse a suffi à débarrasser le liquide céphalo-rachidien des germes qu'il contenait.

Restait à voir si la filtration conduisait aux mêmes résultats. Cette opération a été faite au travers d'une bougie BERKEFELD N, sous une dépression équivalant à 30 cm. de Hg. L'étanchéité de la bougie a été vérifiée par l'introduction dans le liquide de quelques gouttes d'une émulsion fine de *prodigiosus* et culture subséquente.

Expérience n° 4 (5 novembre 1932). — On a prélevé chez Mme M..., malade impaludée avec *Pl. vivax* le 25 octobre, 20 cm³ de liquide céphalo-rachidien. La malade est alors à son quatrième accès, température 40°6, et le sang contient de nombreux hématozoaires. L'examen en gouttes épaisses du liquide, avant et après filtration, dénote l'absence de parasites. 13 cm³ de liquide filtré ont été inoculés dans la veine de

Mme R... Cette dernière a présenté quatre fois une élévation de température les 13, 17, 24 novembre et 1^{er} décembre. L'examen du sang presque quotidien est resté toujours négatif jusqu'au 17 décembre.

Expérience n° 5 (5 novembre 1932). — On a prélevé chez Mme M..., paralytique générale impaludée avec *Pl. vivax*, le 29 octobre, environ 20 cm³ de liquide céphalo-rachidien. La malade était alors à son deuxième accès, et son sang était riche en parasites. Température 40°8. Le liquide a été filtré et 15 cm³ ont été inoculés dans la veine de Mme G... L'examen du liquide, avant et après filtration, est resté négatif. L'examen du sang de Mme G..., pratiqué presque tous les jours, reste négatif jusqu'au 17 décembre. Sa température, pendant cette période, ne présente rien d'anormal.

Le sang palustre additionné de son volume d'eau citratée à 10 0/00 a été aussi, après centrifugation légère, filtré et injecté.

Expérience n° 6 (5 novembre 1932). — Chez Mme M... de l'expérience 4, on a prélevé 20 cm³ de sang qu'on a mélangé de son volume d'eau citratée à 10 0/00. On a centrifugé le mélange pendant 1/4 d'heure et on a filtré le plasma avec des bougies Berkefeld N. 18 cm³ du plasma filtré ont été inoculés dans la veine de Mme H... L'examen du sang resta négatif jusqu'au 17 décembre et la malade n'a pas présenté de température.

Expérience n° 7 (5 novembre 1932). — On a prélevé chez Mme M..., dont l'état est exposé dans l'expérience n° 5, 15 cm³ de sang que l'on a citraté, centrifugé et filtré comme dans l'expérience n° 5. Sur les frottis du plasma filtré on ne trouve pas de parasites. 18 cm³ du plasma filtré ont été inoculés dans la veine de Mme C... L'examen du sang de cette dernière, fait comme dans les expériences précédentes, resta négatif jusqu'au 17 décembre. La température, pendant cette période, n'a présenté rien d'anormal.

La bougie siliceuse, dans nos expériences, a donc arrêté les germes du *Plasmodium vivax* comme l'avait fait la centrifugation.

PLASMODIUM FALCIPARUM

Pensant que le virus de passage, ayant sans doute perdu de sa virulence, pouvait être incapable d'infection s'il n'était injecté que quelques parasites, nous avons repris ces essais avec un virus que nous devons à l'obligeance du Médecin Général Couvry, Directeur de l'Ecole d'Application du Service de Santé Colonial et du Médecin Capitaine BLANC. Nous tenons à les remercier ici l'un et l'autre de la peine qu'il ont prise et du soin qu'ils ont mis à nous donner satisfaction.

M. le docteur BLANC a recueilli à 5 h. du matin 25 cm³ environ de liquide céphalo-rachidien et autant de sang parasité chez un

malade venant de Syrie et porteur de *P. præcox*. Les deux tubes envoyés de Marseille par avion sont arrivés à Paris à 15 h.

Avec ce virus nous avons procédé à l'inoculation du sang qui a donné une infection typique. Quelques instants plus tard, le liquide céphalo-rachidien a été centrifugé 15 m. à vitesse relativement faible et a été injecté dans la veine d'une patiente.

Expérience n° 8 (28 novembre 1932). — On a reçu du liquide céphalo-rachidien et du sang citraté de Marseille, qui ont été prélevés chez un malade présentant de très nombreux mérozoïtes de *Pl. præcox* dans le sang. Le liquide a été centrifugé pendant 15 m. à la vitesse de 3.000 à 4.000 tours/m. Le liquide surnageant, décanté avec précaution, a été inoculé dans la veine de Mme S... à raison de 18 cm³. L'intervalle entre le prélèvement et l'inoculation a été de 11 h. 15. Dans le dépôt de centrifugation on a trouvé de rares hématozoaires. L'examen du sang de Mme S... resta négatif jusqu'au 12 décembre, où on a trouvé quelques rares hématozoaires. Depuis, l'évolution de la maladie a été normale.

Contrairement à ce que nous avons vu avec le *P. vivax*, le liquide centrifugé donne l'infection.

Pour nous rendre compte des raisons de cette résistance au *Pl. præcox*, savoir si elle tenait à l'abondance ou à la petitesse du parasite, ou si elle provenait d'une insuffisance d'action de la force centrifuge; nous avons répété l'opération en tournant plus vite.

Expérience n° 9 (19 décembre 1932). — On a prélevé du liquide céphalo-rachidien chez Mme L..., impaludée le 9 décembre avec *Pl. præcox*. Température au moment du prélèvement : 40°1. Très nombreux mérozoïtes sur les frottis colorés du sang. 10 cm³ de liquide centrifugé à la vitesse de 9.000 tours/m. pendant 1/4 d'heure ont été inoculés dans la veine de Mme M... L'examen du sang de cette malade a été fait tous les jours ou tous les deux jours. Il est resté négatif jusqu'au 18 janvier. La température a été normale pendant cette période.

Si le liquide est centrifugé à grande vitesse, le résultat est donc négatif pour le *P. præcox* comme pour le *P. vivax*. En revanche le plasma, reste additionné seulement de son volume d'eau citratée, reste infectant comme le montre l'expérience suivante :

Expérience n° 10 (19 décembre 1932). — On a prélevé chez Mme L... dont l'état a été précisé dans l'expérience n° 9, 10 cm³ de sang qu'on a mélangé à volume égal avec de l'eau citratée à 10 o/oo. Le mélange a été centrifugé à 9.000 tours/m. pendant 10 m. 12 cm³ de plasma surnageant, prélevés avec précaution, nous ont servi à impaluder Mme S... L'injection a été faite dans la veine. Le 27 décembre, la malade présente des hématozoaires et l'évolution ultérieure de la maladie a été celle de la tierce maligne.

La viscosité du plasma empêche la projection centrifuge de parasites qui ont sensiblement la même densité.

Restait à filtrer le liquide céphalo-rachidien.

Expérience n° 11 (19 décembre 1932). — 12 cm³ de liquide céphalo-rachidien ont été prélevés chez Mme L... dont nous avons donné l'histoire dans l'expérience n° 9. Le liquide a été filtré avec des bougies Berkefeld N. La filtration a duré 6 minutes. Le liquide filtré a été inoculé dans la veine de Mme G... L'examen journalier du sang de cette dernière est resté négatif jusqu'au 18 janvier. La température a été normale pendant cette période.

* .
* *

On pourrait peut-être nous opposer que le *B. prodigiosus*, mélangé au virus pour vérifier l'étanchéité de la bougie, suffit à tuer par sa présence les parasites qui, bien que filtrants, sont incapables à produire l'infection. Mais cette objection se trouve écartée du fait que la seule centrifugation élimine le parasite.

Comme d'après nos expériences précédentes, nous pouvions nous y attendre, le liquide céphalo-rachidien filtré ne renferme pas de virus.

EXAMEN DES CULOTS DE CENTRIFUGATION

Si ce liquide céphalo-rachidien limpide est infectant avant centrifugation et ne l'est plus après, c'est évidemment que le principe virulent est resté dans le culot. Aussi convenait-il d'examiner avec soin les reliquats de centrifugation.

1^{er} cas. — Malade impaludée avec *Pl. vivax*. Le liquide prélevé a été centrifugé à la vitesse de 9.000 tours/m. pendant 5 m. et à 4 000 pendant 5 m. encore. Dans le dépôt de centrifugation, coloré par le GIEMSA, on a trouvé quelques mérozoïtes très rares.

2^e cas. — Malade impaludée avec *Pl. præcox*. Le liquide prélevé, parfaitement clair, a été centrifugé pendant 1/4 d'heure à la vitesse de 3.000 à 4.000 tours/m. Le liquide surnageant a été prélevé avec précaution. Avec le dépôt très peu abondant on a préparé une goutte épaisse colorée au Giemsa. L'examen de la lame nous a révélé la présence de rares mérozoïtes.

Trouver des parasites visibles et colorables, c'était déjà pour nous une explication satisfaisante, mais incomplètement car il fallait encore savoir d'où ils venaient. Se trouvaient-ils libres, mérozoïtes flottant dans le liquide, ou bien provenaient-ils de globules rouges que la centrifugation aurait détruit ?

Pour nous en assurer, nous avons essayé de fixer les hématies avant de les mettre à la centrifuge.

3^e cas. — Malade impaludée avec *Pl. vivax*. 20 cm³ de liquide céphalo-rachidien prélevés en accès ont été répartis en deux tubes de centrifugation. Le contenu d'un de ces tubes a été fixé avec 3 gouttes d'acide osmique à 2 o/o. Ensuite on a centrifugé les tubes à 12.000 tours/m. pendant 20 m. Le dépôt étalé sur lame a été coloré au Giemsa. Dans le liquide *non fixé*, on ne trouve ni parasites, ni globules rouges. Dans le dépôt provenant du liquide fixé, on ne trouve pas de parasites, mais on a trouvé quelques rares globules rouges, malgré toutes les précautions prises dans le prélèvement du liquide céphalo-rachidien (on a rejeté les deux premiers cm³ du liquide) et malgré la limpidité parfaite du liquide, celui-ci n'est pas exempt de globules rouges.

Nous voilà donc renseignés. Le liquide céphalo-rachidien renferme toujours quelques globules rouges qui viennent de la blessure faite pour introduire la canule dans la cavité rachidienne, ou s'y sont épanchés par rupture vasculaire spontanée.

VÉRIFICATION DE LA SENSIBILITÉ DES MALADES INOCULÉS.

Une de nos malades, celle de l'expérience 4, ayant présenté quelques légers mouvements ascensionnels de température les 13, 17, 24 novembre sans avoir jamais eu de parasites dans le sang, il était indispensable de vérifier si l'infection s'étant produite ne nous avait pas échappé. Pour nous nous en rendre compte après un mois d'attente, au cours duquel ont été faits des examens réguliers, nous avons procédé chez ces malades à deux modes de vérification susceptibles de nous éclairer.

Le premier consiste à pratiquer avec le sérum de ces malades la réaction de HENRY.

Par le deuxième, nous cherchons à savoir si ces diverses malades, porteuses d'infection latente, se trouvent en état de prémunition et, en conséquence, ne réagissent pas à une nouvelle inoculation de la même souche de virus.

8 novembre. — La malade de l'expérience n° 2 a été impaludée avec du sang riche en *Pl. vivax*. Au bout deux jours la température s'élève à 39° et le sang renferme de rares parasites. La malade n'était donc pas en état de prémunition.

Pour la malade de l'expérience n° 3, la réaction de HENRY a été pratiquée 38 jours après l'injection du liquide centrifugé; la réaction a été négative. La malade, impaludée le 9 janvier avec 7 cm³ de sang riche en *Pl. vivax*, présente des accès typiques de tierce bénigne à partir du 14 janvier.

Pour les malades des expériences 4, 5, 6 et 7, la réaction de HENRY a été pratiquée le 15 décembre. Elle a été négative chez les quatre mala-

des, c'est-à-dire 40 jours après l'injection. Le 17 décembre, ces quatre malades sont impaludées avec du sang riche en *Pl. vivax*. Quelques jours plus tard, elles commencent des accès réguliers de tierce bénigne et, par conséquent, les humeurs filtrées ne leur confèrent pas l'état de prémunition.

Avec le sérum de la malade de l'expérience n° 9, la réaction de HENRY a été positive le 18 janvier. Impaludée le même jour avec le sang citraté riche en *Pl. præcox*, le 24 du même mois, elle présente de nombreux parasites dans le sang.

Chez la malade de l'expérience n° 11, la réaction pratiquée le 18 janvier, 30 jours après l'injection est négative. La malade est impaludée le même jour avec *Pl. præcox*; le 22 janvier elle présente de rares hématozoaires; le 24, parasites très nombreux et l'évolution ultérieure de la maladie est caractéristique de la tierce maligne.

L'une et l'autre de ces deux épreuves nous ont décelé un parfait état de réceptivité. Celle de nos malades, n° 10, dont le sérum a floculé sous l'influence de la réaction de HENRY, avait été inoculée antérieurement à notre intervention avec du *Pl. vivax* qui n'avait pas pris. Sans doute était-elle en état de prémunition vis-à-vis de ce parasite; c'est ce qui expliquerait que la réaction de HENRY ait été positive (1).

CONCLUSIONS

1° Nos expériences ne nous ont pas permis de vérifier totalement la réalité des faits annoncés par ASCIONE et MARIOTTI.

2° Le liquide céphalo-rachidien renferme bien des parasites transmissibles.

3° Centrifugé à grande vitesse ou filtré, il demeure inactif.

4° Mais nous avons retrouvé des parasites dans le culot de centrifugation.

5° Ces hématozoaires proviennent de globules que la violence de centrifugation détruit et qu'on peut conserver par fixation préalable.

6° Le plasma étendu de son volume d'eau citratée, même centrifugé à grande vitesse, en raison de sa viscosité, renferme encore assez de parasites pour donner l'infection.

7° Les malades qui ne se sont pas infectées ne se trouvent pas en état de prémunition, puisqu'elles ont pris du paludisme dans les délais normaux après une inoculation de la même souche de sang parasité. Toutes, sauf une, ont réagi négativement à la flocculation par la méthode de HENRY.

(1) Au moment de mettre en pages, nous recevons une note d'ANTONINO PANAGIA qui confirme nos expériences.

Essais de filtration du virus du paludisme des oiseaux (*Plasmodium relictum*),

Par ET. SERGENT et A. CATANEL.

D'après les expériences de ASCIONE et MARIOTTI (1) le virus du paludisme humain à *Pl. vivax* est filtrable.

Nous avons voulu voir s'il en est de même pour le virus du paludisme des oiseaux à *Plasmodium relictum*.

La souche dont nous nous sommes servis, d'origine algéroise, est celle qui est conservée depuis trente ans à l'Institut Pasteur d'Algérie, sans aucune atténuation de virulence. Tous les canaris qui ont servi aux expériences suivantes ont été, au préalable, soumis à l'épreuve de l'*isodiagnostic*. Aucun ne possédait la prémunition qui aurait pu fausser les expériences.

RÉSULTATS DES INOCULATIONS AU CANARI DU FILTRAT DE SANG PARASITÉ PAR *Pl. relictum*.

1^{re} expérience. — Les 31 octobre et 2 novembre 1932, on filtre sur bougie L1 du sang de canari contenant *Pl. relictum* (20 parasites pour 1.000 globules rouges), additionné d'eau citratée à 15 o/oo, dans la proportion de une goutte de sang pour deux gouttes d'eau citratée.

Cinq canaris soumis à l'*isodiagnostic* (c. 3.102, c. 3.104, c. 3.123, c. 3.125 et c. 3.127) reçoivent, dans le péritoine, 15 gouttes du filtrat. L'examen du sang périphérique, pratiqué journellement pendant 23 jours après l'injection pour les deux premiers, 20 jours pour les trois autres, ne montre pas de parasites. Inoculés avec *Pl. relictum* le 22 novembre, les cinq oiseaux présentent un fort accès parasitaire après une incubation de durée normale (4 jours).

2^e expérience. — Pratiquée dans les mêmes conditions, avec une bougie L1 bis, le 16 novembre 1932. Filtration de sang contenant 30 parasites pour 1.000 globules rouges et dilué dans deux parties d'eau citratée.

Trois canaris soumis à l'*isodiagnostic* (c. 3.140, c. 3.144 et c. 3.081) reçoivent 20 gouttes de filtrat dans le péritoine. Aucun parasite n'a été vu dans le sang périphérique pendant une période d'examen quotidien qui a duré jusqu'au 21 décembre, soit pendant 35 jours. L'inoculation de *Pl. relictum* pratiquée à cette date a provoqué chez les trois oiseaux un violent accès parasitaire.

(1) ASCIONE et MARIOTTI. Sull passaggio dei parassiti malarici nel liquido cerebro-spinale et loro comportamento verso le candale porosa. *Atti. R. Acad. d. Sc. Med. chir. di Napoli.*, t. LXXXV, 1932, p. 1061; voir aussi *Rivista di Malarior.*, 1^{er} juillet-août 1932 et 1^{er} Congrès international Hyg. méditerr., Marseille, sept. 1932.

3^e expérience. — On a utilisé une bougie L2 pour la filtration du sang contenant 45 parasites pour 1.000 globules rouges et dilué dans deux parties d'eau citratée le 22 novembre 1932.

Deux canaris soumis à l'isodiagnostic (c. 3.211 et c. 3.213) ont reçu, dans le péritoine, dix gouttes du filtrat. C. 3.211 est mort au bout de 23 jours sang avoir montré de parasites dans le sang périphérique. Le sang de c. 3.213 a été examiné pendant 28 jours sans résultat. L'inoculation d'épreuve a provoqué un violent accès à *Pl. relictum*.

4^e expérience. — La filtration du sang contenant 35 parasites pour 1.000 globules rouges et dilué dans deux parties d'eau citratée a été effectuée, le 19 novembre 1932, sur bougie L3.

Le filtrat est inoculé, dans le péritoine, à quatre canaris soumis à l'isodiagnostic (c. 3.083, c. 3.103, c. 3.186 et c. 3.188), à raison de 20 gouttes par oiseau. Les quatre canaris sont restés indemnes. L'inoculation de *Pl. relictum*, pratiquée le 21 décembre, soit 32 jours après l'injection de sérum filtré, a provoqué un fort accès parasitaire chez deux oiseaux ; les deux autres sont morts le lendemain de l'inoculation d'épreuve.

Témoins. — 1^o De la virulence du sang parasité avant filtration : huit canaris neufs (c. 3.203, c. 3.204, c. 3.205, c. 3.206, c. 3.207, c. 3.208, c. 3.217 et c. 3.218) ont reçu dans le péritoine du sang parasité utilisé dans les diverses expériences, avant filtration. Ils se sont tous infectés dans les conditions habituelles.

2^o de l'inoculation d'épreuve : trois canaris neufs (c. 3.275, c. 3.276 et c. 3.277), inoculés avec le virus utilisé pour l'inoculation d'épreuve des oiseaux ayant reçu une injection de filtrat, ont présenté un accès parasitaire normal.

En résumé, 14 canaris ont reçu dans le péritoine de 10 à 20 gouttes de liquide obtenu par filtration, sur bougies Chamberland L1, L1 bis, L2, et L3, de sang citraté de canari (1 partie de sang, 2 parties d'eau citratée) contenant de nombreux *Plasmodium relictum*.

L'examen quotidien du sang périphérique de ces oiseaux, pratiqué pendant 22 à 35 jours après l'injection du filtrat, n'a pas montré la présence de parasites.

L'inoculation de *Pl. relictum* à 11 de ces oiseaux (les 3 autres sont morts au cours de la période de l'examen ou le lendemain de l'inoculation de l'épreuve) a provoqué un fort accès parasitaire, analogue à celui observé chez les oiseaux neufs témoins. L'infection à *Pl. relictum* a provoqué la mort de sept canaris.

CONCLUSIONS

Dans les expériences que nous avons tentées pour voir si le virus du paludisme des oiseaux (*Plasmodium relictum*) est filtrable, nous n'avons pas obtenu de résultat positif.

Institut Pasteur d'Algérie.

Evolution de la réaction de HENRY

et surfloculance du sérum.

Par V. CHORINE.

L'évolution de la réaction de HENRY au cours d'une infection palustre n'est pas connue de façon précise. Dans la présente note nous avons cherché à combler cette lacune. On a observé que la réaction devient négative au moment de l'accès et que la mélanoréaction est plus précoce que la ferroréaction, mais les données expérimentales sont très insuffisantes à ce sujet.

Nous avons étudié l'évolution de la réaction de HENRY sur les paralytiques généraux impaludés expérimentalement par *Pl. vivax*. L'impaludation se fait avec 5 cm³ de sang prélevé chez un paludéen en accès, et injecté immédiatement dans la veine du malade à impaluder. Après 2 à 10 jours d'incubation, rarement plus, le malade commence à présenter des accès. Après le huitième accès l'infection est arrêtée par la quinine. Nous avons cru utile de donner ces détails, car nous avons observé des différences dans la réaction suivant que le paludisme provenait du moustique ou de l'inoculation. Naturellement la durée et l'intensité de l'infection font varier dans des limites très larges les réactions sérologiques du malade.

Nous avons suivi systématiquement la réaction à l'albuminate de fer et à la mélanine chez dix malades pour lesquels, avant impaludation, elle fut toujours négative. De plus, nous avons fait plusieurs réactions chez d'autres impaludés à différents moments de la maladie.

* *

La mélanoréaction est souvent positive avant le premier accès, dans le cas où la période d'incubation dépasse 4 ou 5 jours; ensuite elle croît régulièrement d'intensité jusqu'au 6^e ou 7^e accès où elle atteint son maximum.

La ferroréaction reste négative jusqu'au 3^e ou 4^e accès et à partir de ce moment l'intensité croît très vite et atteint son maximum presque en même temps que la mélanoréaction.

Cinq prélèvements faits au moment de l'acmé, respectivement : 1 au 3^e accès, 2 au 4^e, 1 au 6^e et 1 au 7^e accès, ont donné des résultats négatifs aux deux réactions. Exceptionnellement, nous avons trouvé chez deux malades, saignés respectivement : un au 6^e et l'autre au 7^e accès, les deux réactions faiblement positives.

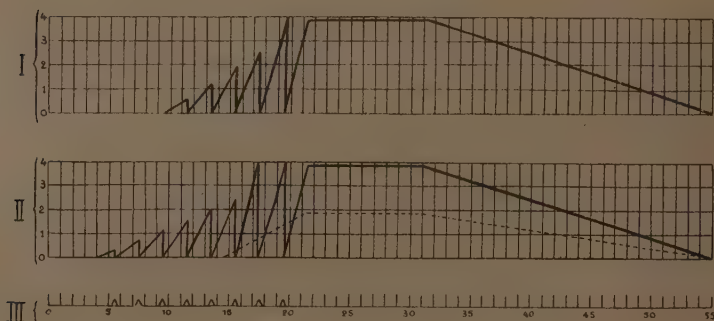
Nous avons prélevé le sang chez un malade à quelques heures d'intervalle. Le premier prélèvement a été fait au commencement de l'accès, la température du malade étant de $39^{\circ}3$. La réaction est complètement négative. La température du malade est montée jusqu'à $40^{\circ}9$ et, 4 h. après, elle se retrouve à $37^{\circ}2$. La réaction de HENRY pratiquée à ce moment a été très positive.

En plus de nos 10 malades, suivis régulièrement, nous en avons examiné 26 autres chez lesquels nous avons fait 31 examens de sang à divers moments de la maladie et nous n'avons jamais vu une altération au schéma ci-dessus.

*
* *

Après le 8^e accès, les malades sont traités par la quinine. L'évolution ultérieure des deux réactions est exactement semblable. Elle reste à son maximum d'intensité pendant 7-10 jours et ensuite décroît régulièrement. La réaction de HENRY devient négative 30-50 jours après le commencement du traitement quinquine.

On peut représenter l'évolution des réactions par le schéma ci-dessous :



- I. Ferroréaction.
 II. Mélanoréaction.
 III. L'acmé des accès est représenté par les angles à sommet supérieur, les chiffres indiquent les jours.
 L'intensité de la réaction est désignée par les chiffres de 0 à 4.

Surfloculation du sérum paludéen.

Plusieurs auteurs ont attiré l'attention sur le fait que le sérum de paludéens anciens floccule instantanément dans l'eau distillée. TRENSZ a vu que chez le cobaye infecté avec *Trypanosoma berbe-*

rum la réaction de HENRY devient très vite positive et s'accompagne aussi de surfloculation du sérum (1).

Nous avons observé chez nos malades qu'à partir du 4^e ou 5^e accès le sérum flocule spontanément dans l'eau distillée. C'est une règle générale à laquelle nous n'avons trouvé aucune exception. Dans le graphique où nous avons schématiquement représenté l'évolution de la réaction de HENRY, l'évolution de la surfloculation du sérum dans l'eau distillée est représentée par une ligne en pointillé. L'instabilité du sérum augmente en intensité avec le nombre d'accès, parallèlement à la réaction de HENRY, et cesse au moment de l'acmé, comme la réaction de HENRY. Elle reste à son maximum d'intensité 7-10 jours après la fin des accès et disparaît en même temps que la réaction de HENRY.

*
**

On peut se demander avec TRENSZ (2) si la réaction de HENRY est due à l'instabilité des colloïdes du sérum qu'on observe constamment chez les paludéens.

L'instabilité des colloïdes du sérum se trouve souvent en dehors du paludisme. Nous avons examiné à ce point de vue 34 sérums syphilitiques dont 19 floculaient spontanément dans l'eau distillée. La réaction de HENRY pratiquée avec ces sérums a été positive dans deux cas. Les 17 autres, manifestement hyperfloculants, ont donné des réactions négatives. Ce fait ne nous permet pas d'identifier la réaction de HENRY avec l'instabilité colloïdale du sérum. D'autre part, la réaction de HENRY devient positive avant que se manifeste la surfloculation du sérum. Il est à croire que ce sont deux phénomènes qui se produisent parallèlement dans les sérums des paludéens. L'abaissement du taux d'albumine dans les sérums paludéens, observé par TAREEK et GONTAWA (3), suffit peut-être à provoquer la floculation du sérum dans l'eau distillée.

Action du chauffage du sérum sur la marche de la réaction et de la surfloculation.

Pour plusieurs réactions sérologiques on chauffe le sérum. Nous avons fait une série d'expériences en chauffant le sérum à 45°, 50°, 55° et 60° pendant 1/2 heure. Dans le tableau ci-après nous avons résumé les résultats obtenus avec le sérum de 4 malades impalu-

(1) F. TRENSZ, *Bull. de la Soc. de Path. Exot.*, 1932, t. XXV, p. 230.

(2) TRENSZ, *Ibid.*, 1932, t. XXV, p. 314.

(3) E. TAREEK und GONTAWA, *Archiv für Schiffs. u. Trop. Hyg.*, 1933, t. XXXVII, p. 28.

Noms des malades	Ferro-réaction				Mélanoréaction				Floculation dans l'eau distillée								
	Sérum non chauffé	Sérum chauffé à			Sérum non chauffé	Sérum chauffé à			Sérum non chauffé	Sérum chauffé à							
		45°	50°	55°		60°	45°	50°		55°	60°	45°	50°	55°	60°		
Mme PECK.	+	+	—	—	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Mme PEAL.	+++	+++	+	—	+++	+++	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Mme Mrr.	+++	+++	+	—	+++	+++	+	+	—	+	+	—	—	—	—	—	—
Mme DUN.	+++	+++	+++	+	+++	+++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

dées par *Pl. vivax*. L'intensité de la réaction est désignée par le nombre de croix.

On y voit que le chauffage suffit à empêcher la réaction et à détruire la surfloculance du sérum. L'addition d'alexine ne modifie pas la marche du phénomène.

CONCLUSIONS

1° La mélanoréaction chez les paralytiques généraux impaludés par *Pl. vivax* est positive au 3^e ou 4^e jour de l'impaludation, qu'à ce moment se produise ou non le premier accès ; ensuite elle croît en intensité jusqu'au 6^e ou 7^e accès où elle atteint son maximum.

Le traitement laisse la réaction stationnaire pendant une dizaine de jours et la fait décroître régulièrement ensuite. Au bout de 30-50 jours après le début du traitement quinqué, elle ne se produit plus.

2° La ferroséaction devient positive après le 3^e ou plus souvent après le 4^e accès. Elle décroît très vite en intensité et atteint le maximum vers le 7^e ou 8^e accès. L'évolution ultérieure est semblable à celle de la mélanoréaction.

3° Le sérum des paludéens flocule dans l'eau distillée après le 4^e ou 5^e accès. Cette floculation évolue comme la floculation spécifique.

4° La réaction de HENRY est négative au moment des accès, mais redevient positive 4 h. plus tard.

5° La réaction de HENRY ne s'explique pas par la surfloculation du sérum.

6° Il existe une concordance parfaite entre les données cliniques et l'évolution de la réaction de HENRY.

7° La substance qui commande la réaction de HENRY est thermolabile.

*Travail du Laboratoire du Professeur MARCHOUX
et de l'Hospice clinique de Sainte-Anne.*

R Les races hollandaises de l'*Anopheles maculipennis*
et leurs rapports avec les races italiennes,
Par N. SWELLENGREBEL et A. DE BUCK. W.

1. — Races biologiques plutôt que variétés systématiques.

L'étude des races de l'*A. maculipennis*, que nous poursuivons en Hollande depuis 1920, ne suscitait guère jusqu'ici que de l'intérêt local. Les quelques auteurs étrangers qui ont pris connaissance

de nos recherches ne semblent pas disposés à accepter nos conclusions. Ils traitent de l'existence des races de l'*A. maculipennis* en Hollande comme d'un problème d'entomologie systématique et ils négligent les caractères biologiques qui les distinguent. ROUBAUD (1920), le premier a reconnu la valeur de ces distinctions biologiques et, en nous précédant dans cette voie, il nous rend ensuite ample justice (1932).

Pour nous, le problème des races n'est pas en premier lieu une question d'entomologie mais d'épidémiologie. En conséquence, les caractères essentiels des deux races hollandaises nous apparaissent comme les suivants.

La race *microptère*, anophèle *halophile* (d'eau saumâtre)^{xx, 195}, passe l'hiver en *semihibernation*, c'est-à-dire qu'elle continue à se gorger de sang, quoiqu'elle ait cessé de mûrir ses œufs (*hétérodynamie* de ROUBAUD) et son corps adipeux n'est que faiblement développé. En d'autres termes c'est la race à *dissociation gonotrophique* (1) (SWELLENGREBEL, 1929). L'accouplement des sexes s'accomplit régulièrement en captivité (*sténogamie* de ROUBAUD, 1932). La *digestion hivernale* est *complète*, c'est-à-dire qu'une heure après un repas, pris en hiver à une température de 25° C., l'estomac est complètement rempli d'une masse de sang très visqueuse et la cavité abdominale entourant l'estomac est affectée d'hydropisie (DE BUCK, SCHOUTE et SWELLENGREBEL, 1932).

La race *macroptère*, anophèle *d'eau douce*, passe l'hiver en *hibernation complète*, c'est-à-dire qu'elle ne se nourrit plus au moment où l'ovulation cesse et son corps adipeux reste fortement développé jusqu'au commencement de novembre (*homodynamie* de ROUBAUD (2)). En d'autres termes, c'est la race à *concordance gonotrophique*. L'accouplement des sexes ne s'accomplit que fort rarement en captivité (nous l'avons observé une fois sur 602 individus en 4 ans) même dans les plus grandes cages (*eurygamie* de ROUBAUD). La *digestion hivernale* est *incomplète*, c'est-à-dire qu'une heure après un repas de sang, pris en hiver à une température de

(1) ROUBAUD (1932) vient de proposer le terme d'*arythmie tropho-génésique* pour substituer à notre terme de « dissociation gonotrophique ». Nous serions tout prêts à accepter cette nouvelle désignation.

(2) Au laboratoire on peut forcer les anophèles *microptères* à pondre en novembre et décembre. Mais pour y réussir il faut les forcer à se gorger 6 fois en trois semaines en les tenant à 25-27° C. Les anophèles de race *macroptère* se prêtent plus facilement à mûrir leurs œufs pendant les mêmes mois et à la même température. Souvent ils y commencent déjà après 2 ou 3 repas en 7-10 jours (DE BUCK et SWELLENGREBEL, 1933^b). C'est donc avec une certaine réserve que nous faisons usage du terme d'*homodynamie* emprunté à ROUBAUD, ne sachant pas encore si nous pouvons l'employer dans le sens exact que ROUBAUD lui a donné.

25°, la partie postérieure seulement de l'estomac est remplie de sang peu visqueux ; la partie antérieure contient un liquide séreux et souvent un caillot fibrinoïde ; il n'y a pas d'hydropisie abdominale (1).

Nous avons nommé ces caractères biologiques « essentiels », non seulement parce qu'ils permettent de s'assurer à quelle race appartient chaque femelle qu'on a recueillie, mais surtout parce qu'ils sont la cause que la race microptère est la seule à transmettre le paludisme en Hollande.

2. — Leur importance épidémiologique est une fonction de leurs caractères biologiques.

ROUBAUD (1928) a fait remarquer qu'il existe des régions où la transmission du paludisme se continue malgré la présence de races à zoophilie différenciée. Il a développé une explication de cette contradiction apparente de sa théorie, que nous avons pu pleinement confirmer en Hollande (SWELLENGREBEL, 1929). Le paludisme y est causé par une race (microptère) de l'*A. maculipennis*, très zoophile, qui transmet néanmoins le paludisme parce qu'elle est affectée de dissociation gonotrophique pendant une saison, défavorable pour la transmission (automne), il est vrai, mais dans un milieu (maisons) où elle peut se poursuivre malgré les intempéries du climat. L'autre race hollandaise d'*A. maculipennis* (macroptère) ne transmet pas le paludisme, non pas à cause d'une zoophilie plus différenciée, mais parce qu'il lui manque la dissociation gonotrophique qui est indispensable pour la transmission automnale du paludisme.

L'importance épidémiologique des deux races hollandaises de l'*A. maculipennis* n'existe donc que grâce à la transmission du paludisme strictement automnale. Sans elle les deux races manqueraient également d'importance au point de vue hygiénique. C'est ce fait qui a diminué l'intérêt qu'on portait à nos recherches. On ne les considérait que d'importance locale, en oubliant la conclusion d'intérêt général qu'elles suggèrent : l'Anophélisme sans paludisme causé par l'existence de races, séparées biologiquement par des différences dont peut profiter la pratique antilarvaire, parce qu'elles affectent la prédilection de ces races pour des gîtes particuliers (SWELLENGREBEL et DE BUCK, 1932).

(1) Le phénomène de la digestion hivernale incomplète n'est décisif qu'à condition : 1° de ne faire l'expérience qu'avec des anophèles hivernants récemment capturés et qui se trouvent, par conséquence, dans un état de jeûne ininterrompu avant le commencement de l'épreuve ; 2° de ne continuer l'expérience que pendant les 24 heures qui suivent le repas (DE BUCK et SWELLENGREBEL, 1933^b).

3. — La race aux œufs tachetés (microptère) est-elle partout la seule à transmettre le paludisme?

L'intérêt général que nos recherches n'ont pu inspirer vient d'être éveillé par celles de HACKETT, MARTINI et MISSIROLI (1932). Ces auteurs, en reprenant les investigations antérieures de FALLEXONI (1926), ont signalé en Italie l'existence de deux races de l'*A. maculipennis*. L'une, la variété *messeae*, ne transmet pas le paludisme à cause de sa zoophilie très marquée, l'autre, la variété *labranchiae*, est dangereuse à cause de sa zoophilie indifférenciée. Il est possible de décider d'emblée à quelle race appartient chaque femelle en la faisant pondre. Car la race *messeae* est caractérisée par ses œufs barrés et la race *labranchiae* par ses œufs tachetés.

En Hollande nous devons porter un intérêt particulier à ces recherches, car elles ont tiré nos investigations de l'état d'isolement qui menaçait de les rendre stériles, en montrant que nos races microptère et macroptère sont peut-être les mêmes que les races italiennes *labranchiae* et *messeae*. Nous avons déjà fait connaître nos raisons de croire, que les œufs barrés et tachetés, que nous trouvons en réalité dans nos races macroptères et microptères, sont les mêmes qu'on trouve en Italie et Allemagne, quoique la structure de l'exochorion de nos œufs s'écarte considérablement de la description qu'en donnent les auteurs italiens (DE BUCK et SWELLENGREBEL, 1933 a).

En admettant cette identité des œufs, la question se pose de savoir si elle prouve que nos races micro- et macroptère ne font qu'un avec les races italiennes *labranchiae* et *messeae*. Est-il probable (comme s'exprime VERNEY, 1932) que la race *labranchiae* sera considérée sous peu comme la seule responsable de la transmission du paludisme par toute l'Europe? C'est là une question d'une importance plus que théorique, parce qu'elle touche aux fondements de la pratique de lutte antipaludique en Europe. S'il en est ainsi on n'aura besoin dorénavant que de traiter les gîtes des anophèles aux œufs tachetés.

Il importe donc d'étudier la question de savoir si les anophèles aux œufs barrés et ceux aux œufs tachetés sont toujours et partout les mêmes.

4. — Les anophèles aux œufs barrés et tachetés sont-ils les mêmes partout où ils se trouvent?

a) Anophèles aux œufs barrés.

Considérons d'abord notre race *macroptère* d'eau douce, qui fait partie du groupe eurygame et homodynamne de ROUBAUD (1932)

et qui est caractérisée aussi par ses œufs barrés. Son nom scientifique d'*A. maculipennis* var. *messeae* suggère qu'il s'agit d'un groupe homogène au point de vue biologique.

Nos propres observations concernant la zoophilie ne nous avertissent pas que ce soit là une notion erronée. Au contraire, elles viennent la corroborer (SWELLENGREBEL, DE BUCK et SCHOUTE, 1929) en montrant les affinités biologiques qui existent entre la race italienne *messeae* (MISSIROLI et HACKETT, 1927) et la race hollandaise macroptère. En juillet et août le nombre moyen des femelles par habitation humaine (9,6 en Italie, 8,6 en Hollande) et par habitation animale (849 en Italie, 936 en Hollande), la relation entre ces nombres (70 fois plus d'anophèles dans les habitations animales en Italie, 94 fois plus en Hollande), enfin le nombre moyen des femelles gorgées de sang humain dans chaque maison (0,8 en Italie, 1,5 en Hollande), s'accordent remarquablement.

Mais l'opinion de ROUBAUD (1932) d'après laquelle c'est parmi les peuplements eurygames et homodynames que se rencontrent, mais non exclusivement, les races les moins différenciées dans le sens zoophile, doit nous mettre sur notre garde en nous avertissant que ce groupe, si homogène qu'il le paraît dans le sens morphologique, ne l'est peut-être pas dans le sens épidémiologique, parce que c'est parmi les peuplements de ce type biologique qu'on pourrait trouver les anophèles « les plus dangereux de tous, lorsqu'ils n'ont pas évolués vers la zoophilie ».

b) *Anophèles aux œufs tachetés.*

Considérons ensuite notre race microptère, halophile, appartenant au groupe sténogame et hétérodyname de ROUBAUD et caractérisée aussi par ses œufs tachetés. Son nom scientifique : *A. maculipennis* var. *labranchiae* suggère de nouveau qu'il s'agit d'un groupe homogène.

Mais c'est encore une erreur : ROUBAUD (1932) décrit cette race comme ayant à peu près perdu son caractère dangereux partout où les conditions de la vie humaine ont permis le libre exercice de la déviation animale pendant la saison épidémique.

C'est une description parfaite de la race microptère de la Hollande. Elle est sujette à une déviation animale encore plus intensive que celle dont la race macroptère fait l'objet. Pour un microptère capturé dans une habitation humaine, on en trouve 180 dans une habitation animale (pour les macroptères cette relation numérique est de 1 à 94) (1).

(1) N'oublions pas que cette déviation animale ne s'observe que là où (comme s'exprime ROUBAUD) « les conditions de la vie humaine ont permis

Mais cette description s'accorde mal avec les habitudes de la race *labranchiæ* de l'Italie. La déviation animale dont elle fait l'objet est faible; on ne trouve que 2 à 3 fois plus d'anophèles dans les habitations animales que dans les habitations humaines (MISSIROLI et HACKETT, 1927). HACKETT, MARTINI et MISSIROLI (1932) comptent parmi les caractères principaux de la race aux œufs tachetés le nombre relativement plus grand des anophèles dans les maisons.

5. — Les habitudes sexuelles, hivernales et halophiles ainsi que la morphologie des œufs distinguent des groupes comprenant plusieurs races.

On doit donc conclure qu'il existe au moins deux races dans le groupe aux œufs tachetés : l'une qui fait l'objet d'une déviation animale intensive, telle que ROUBAUD l'a décrite et qui se retrouve en Hollande; l'autre assujettie à une déviation animale faible, telle qu'elle se trouve en Italie. Les noms d'*atoparvus* (VAN THIEL, 1927) et *labranchiæ* (FALLERONI, 1926) sont là pour servir à leur dénomination et on n'aura qu'à inventer un nom pour désigner la race microptère à zoophilie différenciée, dont ROUBAUD nous affirme l'existence, pour avoir une nomenclature qui suffirait jusqu'au moment où l'on aurait étudié les races d'*A. maculipennis* dans d'autres pays.

Notre ignorance des races étrangères de l'*A. maculipennis* nous avait fait considérer la semihibernation, les habitudes sexuelles en captivité et la halophilie comme des caractères propres à la race microptère hollandaise. A présent nous savons qu'elles se rencontrent également dans la race italienne *labranchiæ*. Pourtant, nous venons de nous rendre compte que cette race est nettement distincte de la première. Par conséquent les caractères énumérés ne distinguent pas une seule race, mais tout un groupe de races (1). Il en est de même pour les œufs tachetés. On peut s'attendre à ce qu'une analyse des peuplements de *maculipennis* de divers pays fasse connaître d'autres races encore, strictement locales, appartenant toutes au groupe des œufs tachetés.

son libre exercice ». En Hollande, dans la nouvelle polder de la Zuyderzee, où tout bétail manque encore excepté la volaille et les lapins, le nombre des anophèles (microptères) par habitation animale n'est que le quadruple de leur nombre dans les habitations humaines.

(1) Pour notre part nous sommes prêts à accepter les noms *messee* et *labranchiæ* comme désignant des unités systématiques. Sous conditions toutefois qu'on n'oublie jamais que ces unités systématiques, sont des groupes complexes au point de vue biologique et, par conséquent, au point de vue épidémiologique.

Quant à la race macroptère, rien ne s'oppose à admettre qu'elle fait un avec la race *messeæ* de l'Italie et de l'Allemagne. Evidemment c'est une race de vaste étendue. Il ne nous surprendrait pas que ROUBAUD ait raison en affirmant que cette race se rapproche de la forme primitive d'*A. maculipennis*. Alors il y aurait même lieu de douter de la nécessité d'en faire une race distincte. Toutefois, il vaudrait mieux, dans ce cas, séparer les races macroptères et *messeæ* à zoophilie différenciée, de la grande masse des anophèles eurygames et homodynames, indifférenciés dans le sens zoophile (ROUBAUD, 1932).

6. — La morphologie des œufs ne traduit pas nécessairement l'importance épidémiologique.

La morphologie des œufs distingue donc des groupes entiers, qui comprennent des races dangereuses à côté de races inoffensives. Il s'ensuit que ce caractère à lui seul ne suffit pas pour permettre de choisir les gîtes qu'il importe de traiter avant tout. Pour décider de ce point il faut connaître les races à qui l'on a affaire. Dans les pays qui ont fait l'objet d'une étude détaillée de cette matière, cette difficulté ne s'est pas présentée parce que les deux races, parmi lesquelles on devait faire son choix, appartenaient à deux groupes différents (1). Mais les travailleurs en d'autres pays feront bien de se souvenir que les anophèles aux œufs barrés ne sont pas nécessairement inoffensifs, ni ceux aux œufs tachetés toujours dangereux.

Supposons la race microptère hollandaise transplantée en Italie, où la transmission hivernale du paludisme n'existe pas, à ce qu'on nous dit. La déviation animale dont elle fait l'objet la rendrait alors tout aussi inoffensive dans ce pays que les anophèles aux œufs barrés indigènes. Et, pourtant, c'est un anophèle aux œufs tachetés ! Par contre, si la race italienne *labranchiae* faisait jamais incursion en Hollande, elle nous causerait bien d'autre embarras que son congénère aux œufs tachetés indigène ; car nos porcheries ne nous protégeraient plus, en été, contre l'attaque d'un anophèle, redouta-

(1) Cette condition sera la règle, partout où il n'existe pas de barrières géographiques ou climatiques qui mettent d'obstacle au libre parcours des anophèles. Alors il ne restera que les habitudes sexuelles des races eurygames qui s'opposent au métissage avec les sténogames. L'équilibre final, s'établissant après une période de transition prolongée, sera toujours le même, quelles que soient les conditions initiales. Un groupe homogène d'anophèles eurygames, composé d'une race ou du produit hybride de plusieurs races, et un groupe pareil sténogame, qui continueront à vivre côte à côte sans plus s'influencer. Mais ces groupes homogènes, qui ne sont autre chose que les races locales, propres à chaque région géographique, diffèrent d'autant plus que les barrières qui séparent ces régions sont plus difficiles à surmonter.

ble par son manque de sensibilité à l'attraction animale. Les œufs tachetés de notre microptère ne nous intéresseraient plus en face du nouvel ennemi. Dans un pays habité par une race homodyname et eurygame mais indifférenciée dans le sens zoophile on devra même s'attendre à trouver parmi les anophèles aux œufs barrés l'agent local de la transmission paludique.

7. — Conclusion pratique

Tout en observant ces restrictions on peut remarquer cependant qu'un *fait général se dégage* de la confusion des observations accumulées dans les pays où l'étude de l'anophélisme sans paludisme se poursuit pendant la dernière douzaine d'années.

Dans l'Italie et dans la Hollande la race *labranchiae* et la race *microptère*, se distinguent des autres par leur *halophilie*. En d'autres termes : dans ces deux pays l'*A. maculipennis*, tant qu'il est l'agent de transmission du paludisme, ne fait ses gîtes que dans de l'eau saumâtre. En Hollande cela veut dire que tous les anophèles, qui transmettent le paludisme, sont sujets à cette limitation ; en Italie l'aspect épidémiologique se complique par la présence de l'*A. elutus* et de l'*A. superpictus*. En ce qui concerne les autres pays nous ignorons si toutes les races appartenant au groupe à œufs tachetés sont halophiles, par opposition à celles de l'autre groupe.

Mais cette ignorance n'empêche pas qu'on puisse profiter de cette particularité des races dangereuses de l'*A. maculipennis*. Nous admettons qu'il est décourageant en quelque sorte, de voir qu'après tant de recherches on arrive à une conclusion, qui étaient connue déjà depuis des siècles en Italie et en Hollande : à savoir que la menace du paludisme s'accroît du mélange de l'eau douce et de l'eau de mer. Nous en connaissions déjà un exemple : le littoral de l'île de Java où le paludisme est transmis par l'*A. ludlowi* var. *sundaicus*, qui ne fait ses gîtes que dans l'eau saumâtre. Mais en Italie et en Hollande, où l'*A. maculipennis* est un agent de transmission qui n'est pas du tout limité à l'eau saumâtre, la notion des anciens semblait être obsolète. Sa résurrection est dû à ce que nous nous rendons compte que l'*Anopheles maculipennis* n'existe que dans l'imagination des systématiciens. En le cherchant autour de nous, nous ne trouvons qu'un entassement de races avec des habitudes diverses.

Cette réhabilitation de la théorie antique ne manquera pas, nous l'espérons, d'influencer l'opinion publique, quand elle aura à décider (comme à présent en Hollande) entre la continuation ou l'abandon de travaux de dessèchement, qui, sans supprimer totalement les nombreuses collections d'eau, vont débarrasser le pays des gîtes chers aux anophèles halophiles.

LITTÉRATURE

- DE BUCK (A.), SCHOUTE (E.) et SWELLENGREBEL (N. H.) (1932). — Further investigations on the racial differentiation of *A. maculipennis* in the Netherlands and its bearing on malaria. *Riv. di Malariologia*, t. XI, n° 2, pp. 137-156.
- DE BUCK (A.) et SWELLENGREBEL (N. H.) (1933 a). — The pattern of the dorsal surface of the ova in the two races of *A. maculipennis*. Communiqué dans la séance du 17 décembre 1932, à paraître dans *Proc. Roy. Acad. of Science in Amsterdam*, t. XXXVI.
- DE BUCK (A.) et SWELLENGREBEL (N. H.) (1933 b). — Report for the year 1932 on investigations in to the racial composition of *A. maculipennis* in Holland. A paraître dans la *Riv. di Malariologia*, t. X.
- FALLERONI (D.) (1926). — Fauna anofelica italiana e suo habitat. *Riv. di Malariologia*, t. V, nos 5-6, pp. 553-593.
- HACKETT (L. W.), MARTINI (E.) et MISSIROLI (A.) (1932). — The races of *A. maculipennis*. *Americ. Jt. of Hygiene*, t. XVI, n° 1, pp. 137-162.
- MISSIROLI (A.) et HACKETT (L. W.) (1927). — La regressione spontanea della malaria in alcune regioni d'Italia. *Riv. di Malariologia*, t. VI, n° 2, pp. 193-243.
- ROUBAUD (E.) (1920). — Les conditions de nutrition des Anophèles en France. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, t. XXXIV, n° 4, pp. 181-228.
- ROUBAUD (E.) (1928). — Sur l'inaptitude du *Plasmodium praecox* à l'évolution hivernale chez l'*Anopheles maculipennis* et ses conséquences épidémiologiques pour l'Europe septentrionale. *C. R. Ac. des Sciences de Paris*, t. CLXXXVI, n° 5, pp. 329-331.
- ROUBAUD (E.) (1932). — Recherches sur les variations trophiques et biologiques des peuplements de l'*Anopheles maculipennis*. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, t. XXV, n° 7, pp. 755-762.
- SWELLENGREBEL (N. H.) (1929). — La dissociation des fonctions sexuelles et nutritives (dissociation gonotrophique) d'*Anopheles maculipennis*. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, t. XLIII, n° 10, pp. 1370-1390.
- SWELLENGREBEL (N. H.), DE BUCK (A.) et SCHOUTE (E.) (1929). — On the food of adult *Anopheles maculipennis* in malarious and non malarious regions. *Proc. Roy. Acad. of Science in Amsterdam*, t. XXXII, n° 6, pp. 772-779.
- SWELLENGREBEL (N. H.) et DE BUCK (A.) (1932). — Racial differentiation and « race control » in *Anopheles*. *V^e Congr. Int. d'Entomol.*, 5^e Section, Paris, 16-24 juillet 1932.
- VAN THIEL (P. H.) (1927). — Sur l'origine des variations de taille de l'*Anopheles maculipennis* dans les Pays-Bas. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XX, n° 4, pp. 366-390.
- VERNEY (L.) (1932). — I cicli secolari della malaria e l'anofelismo senza malaria. *Policlino*, t. XXXIX, n° 18, pp. 685-686.
- Laboratoire de Zoologie de la Section d'Hygiène tropicale.
Institut royal Colonial d'Amsterdam.*

Discussion.

M. ROUBAUD. — Je partage, d'une façon générale, les conceptions formulées par MM. N. H. SWELLENGREBEL et A. DE BUCK. On peut admettre les divisions établies par FALLERONI chez l'*A. maculipennis*,
Bull. Soc. Path. Ex., n° 2, 1933.

d'après les caractères de l'œuf, mais ces caractères n'expriment qu'imparfaitement la valeur de la différenciation zoophile et partant l'importance palustre des races diverses de ce moustique. Dans le groupe des œufs tachetés (type *labranchiae*) nous trouvons à la fois des races microptères à zoophilisme indifférencié, qui représentent les plus grands vecteurs palustres (races anthropophiles de l'Afrique du Nord, du Sud de l'Italie, du Sud de l'Espagne, etc.) et des races comme la race microptère hollandaise (*atroparvus*) qui, franchement zoophiles, ne sont plus des vecteurs palustres que par accident, si l'on peut dire, en raison de leurs particularités hivernales. Ces deux types de moustiques diffèrent au surplus complètement par l'ensemble de leurs caractères biologiques.

Dans le groupe à œufs barrés (*messee*) nous trouvons réunis des peuplements homodynames et eurygames comme ceux de l'anophèle macroptère de Hollande, et des peuplements hétérodynames, sténogames qui parfois transmettent encore le paludisme semble-t-il, comme en Espagne.

Le seul caractère qui permette d'affirmer franchement la différenciation ou l'indifférenciation zoophile réside dans l'examen de l'indice maxillaire. Les peuplements vraiment anthropophiles (ceux que nous dénommons à zoophilisme indifférencié) francs vecteurs palustres, sont tous des peuplements à indice maxillaire très faible dans lesquels prédominent largement les individus à moins de 14 dents.

Parmi les peuplements à zoophilisme différencié, caractérisés par un indice maxillaire élevé, nous pouvons voir encore le paludisme se maintenir, mais seulement à la faveur de circonstances particulières (paludisme hivernal en Hollande, migration agricole en Espagne, etc.) Les caractères stricts des œufs n'ont ici aucune signification.

Quant à la possibilité pour les races d'être acclimatées dans des régions différentes de leurs régions naturelles, elle dépend avant tout, comme je l'ai indiqué, des conditions plus ou moins favorables qui leur sont offertes par la vie locale et les circonstances hydrologiques.

Les données de l'indice maxillaire rapportées au rôle infectant des anophèles de l'Indochine septentrionale.

Par E. ROUBAUD, C. TOUMANOFF et H. GASCHEN. (1)

Le présent travail est un premier essai d'application à la nosologie palustre de l'Extrême-Orient des données si suggestives fournies en Europe par l'étude de l'armement maxillaire appliqué à la

différenciation de la zoophilie vraie dans les races de l'*Anopheles maculipennis*.

Les caractères de l'indice maxillaire fournissent, en effet, un complément remarquablement sûr, ainsi qu'il a été tout récemment encore confirmé expérimentalement par l'un de nous (1), aux données d'observation ou d'expérience relatives à la différenciation ou non de la zoophilie vraie dans cette espèce. Les races de *maculipennis* à zoophilisme imparfaitement différencié se distinguent nettement et constamment par leur armement maxillaire remarquablement faible, dont l'indice est inférieur à 14, des races à zoophilisme parfaitement électif dont l'indice s'élève vers 16, 17 ou davantage, traduisant un armement maxillaire plus puissant et mieux adapté à l'exploitation trophique des espèces animales.

Il était intéressant de tenter de transporter les données du problème dans le domaine d'une faune anophélienne complexe comme celle de l'Extrême Orient, et de vérifier si des différences d'ordre dentaire dans les espèces, telles qu'en a observé par exemple A. PRADO (2) au Brésil, en rapport avec la transmission locale, s'y retrouvaient également, en accord avec les données de l'épidémiologie.

Les récents progrès réalisés dans l'étude des espèces anophéliennes de l'Indochine et de leur rôle vecteur, grâce surtout aux études systématiquement poursuivies dans les Instituts Pasteur d'Indochine, sous l'impulsion de P. NOËL BERNARD et de H. MORIN, permettent aujourd'hui de dégager des enseignements précis sur la valeur des principales espèces anophéliennes locales, au point de vue de la transmission palustre.

Pour le Tonkin, en particulier, C. TOUMANOFF (3) a précisé récemment, d'après un grand nombre d'examen et de dissections, l'identité des espèces qui jouent le rôle le plus certain dans l'épidémiologie palustre locale. Sur quinze espèces ou variétés différentes actuellement dénombrées, cinq ont été reconnues jusqu'ici susceptibles de convoier l'infection dans la nature, dans les proportions globales exprimées par le tableau ci-après que nous reproduisons *in extenso*.

(1) E. ROUBAUD. Les races trophiques de l'*A. maculipennis* décelées par les élevages expérimentaux comparés. *C. R. Ac. Sc.*, 9 mai 1932. Recherches sur les variations trophiques et biologiques des peuplements de l'*A. maculipennis*. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 6 juillet 1932.

(2) *Sciencia Medicâ*, t. VII, août 1929, p. 378.

(3) C. TOUMANOFF. La transmission du paludisme au Tonkin en fonction de la Physiographie des lieux. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXV, 9 novembre 1932, p. 976.

Espèces	Nombre	o/o insectes infectés
<i>A. aconitus</i>	187	1,06
<i>A. barbirostris</i>	31	0
<i>A. hyrcanus</i> var. <i>sinensis</i>	1.451	0
<i>A. hyrcanus</i> var. <i>nigerrimus</i>	0	0
<i>A. fuliginosus</i>	324	0
<i>A. karwari</i>	4	0
<i>A. maculatus</i>	62	3,20
<i>A. jeyporiensis</i>	133	2,25
<i>A. minimus</i>	1.506	2,17
<i>A. maculipalpis</i>	24	0
<i>A. philippinensis</i>	505	0
<i>A. subpictus</i>	4	0
<i>A. vagus</i>	1.337	0,15
<i>A. tessellatus</i>	40	0
<i>A. kochi</i>	67	0
Total	5.675	

Parmi les cinq espèces susceptibles d'entrer en ligne de compte comme vecteurs palustres, c'est l'*A. minimus* qui représente certainement le vecteur majeur local. Son abondance particulière, surtout dans certaines localités ou sites pour lesquels il constitue jusqu'à 80 o/o des espèces capturées, son aptitude à s'infecter à toute époque de l'année et dans une proportion élevée atteignant jusqu'à 12,50 o/o des individus, permettent de le situer au premier rang parmi les vecteurs palustres du Tonkin.

Par ordre d'abondance, l'*A. vagus* vient ensuite. Il représente 37 o/o des Anophèles capturés. Mais, par rapport à cette abondance le rôle vecteur de cet Anophèle apparaît des plus faibles, puisque sur 1.337 individus examinés, 2 seulement ont été reconnus infectés, soit 0,15 o/o.

Les trois autres espèces qui après l'*A. minimus*, d'après les statistiques d'infection naturelle relevées par C. TOUMANOFF, apparaissent comme susceptibles de jouer un rôle notable dans la transmission locale sont l'*A. maculatus*, l'*A. jeyporiensis* et enfin l'*A. aconitus* plus abondant que les deux autres.

En somme, quatre espèces principales, *A. minimus*, *A. aconitus*, *A. jeyporiensis*, *A. maculatus*, dans l'état présent des connaissances, paraissent représenter les vecteurs attitrés du paludisme au Tonkin, plus particulièrement dans les conditions de site physiographique définies par TOUMANOFF comme site III (collines boisées avec bas-fonds marécageux) et site IV (région montagneuse boisée à ruissellement abondant) (1).

(1) V. TOUMANOFF. *Bull. Soc. Medic. Chirurg. Indochine*, n° 6, juin 1931 et *Bull. Soc. Path. exot.*, 8 juin 1932.

En même temps qu'il étudiait au point de vue de leur rôle vecteur et prospectait attentivement les espèces anophéliennes de l'Indochine méridionale, C. TOUMANOFF s'est attaché à recueillir les documents nécessaires pour l'étude comparative des indices maxillaires des principales espèces. Ce sont les résultats fournis par le contrôle, à trois personnes différentes, des documents recueillis par TOUMANOFF qui sont présentés dans cette étude.

Etudes comparées des indices maxillaires dans les principales espèces de l'Indochine septentrionale.

Les examens du matériel d'étude d'indice maxillaire recueilli par C. TOUMANOFF pendant l'année 1932, ont porté sur 3.143 Anophélins divers originaires non seulement du Tonkin mais aussi de l'Annam du Nord et du Laos. Les statistiques présentées dans ce travail sont limitées aux six espèces suivantes pour lesquelles un nombre suffisant de maxilles ont pu être examinés : *A. hyrcanus sinensis* Wied., *A. (Ps.) vagus* Dön., *A. (M.) minimus* Theob., *A. (M.) aconitus* Dön., *A. (M.) jeyporiensis* James, *A. (N.) maculatus* Theob.

Ces statistiques permettent précisément de comparer les quatre espèces reconnues comme vectrices principales, ou sur le rôle desquelles dans l'état présent on est le mieux renseigné, avec les deux espèces pour lesquelles le rôle vecteur en regard de leur abondance relative, et sauf de légères exceptions locales, s'avère comme négligeable, *A. vagus* et surtout *A. hyrcanus sinensis*.

Pour un certain nombre d'individus de chacune de ces espèces les examens n'ont pu porter que sur un seul des maxilles. Nous avons donc établi deux groupes de statistiques. Un premier groupe porte sur les individus dont la paire de maxilles complète a pu être dénombrée, en prenant la moyenne des deux nombres dentaires de chaque paire, suivant le mode de numération couramment adopté par l'un de nous. Cette façon de faire est la plus correcte parce qu'elle fait le mieux ressortir la puissance réelle d'attaque offerte par les organes maxillaires de chaque individu. Nous avons également établi une statistique d'indices d'après le nombre total des maxilles examinés, soit isolément, soit par paires, sans tenir compte du nombre des individus correspondants.

Les résultats obtenus pour ces deux catégories d'examens sont exprimés dans le tableau suivant :

Espèces	Nombre de paires de maxilles ou d'individus examinés	Indice maxillaire	Nombre total de maxilles examinés isolément ou par couples	Indice maxillaire global
<i>A. sinensis</i>	286	15,17	1.090	15,6
<i>A. vagus</i>	359	14,2	1.595	14,2
<i>A. minimus</i>	216	11,3	731	11,6
<i>A. aconitulus</i>	113	11,6	266	11,3
<i>A. jeyporiensis</i>	55	11,9	183	11,8
<i>A. maculatus</i>	21	11,4	53	11,5

Donnée par 287

Ce tableau fait ressortir tout d'abord qu'il n'y a pas de différences importantes au point de vue de la valeur des indices entre le décompte effectué rigoureusement sur les paires individuelles de maxilles ou sur les maxilles isolés. De plus, malgré les différences de l'ordre du triple ou du quadruple dans les chiffres de numération maxillaire, les moyennes demeurent parfaitement comparables. Il n'est donc pas nécessaire de recourir à un nombre très élevé d'examens pour se représenter pratiquement la valeur de l'indice maxillaire d'une espèce donnée, notion qui a été déjà maintes fois exprimée par l'un de nous.

Le tableau précise également tout de suite que des différences importantes existent entre les espèces indochinoises au point de vue de l'armement maxillaire.

Ces indications du tableau sont synthétisées dans le graphique de la figure 1 établi d'après les examens de maxilles couplés, qui donne les indications les plus précises.

On voit qu'il existe des espèces *multidentées* comme *A. vagus*, *A. sinensis* dont l'indice maxillaire est supérieur à 14, avec pour la première espèce 49 0/0 d'individus à plus de 14 dents, et pour la seconde 88 0/0. Ces deux espèces, surtout la seconde, ont un armement maxillaire typique d'espèces zoophiles bien adaptées à l'exploitation animale. Elles pourront donc s'entretenir largement aux dépens des animaux sans avoir recours à l'homme. En fait, l'attraction exercée par le bétail sur ces deux Anophèles a été maintes fois signalée.

Les quatre autres espèces sont toutes des espèces *paucidentées* dont l'indice maxillaire gravite au voisinage de 11. Ces espèces qui ne sont pourvues que d'un armement maxillaire très faible doivent être comprises comme des espèces insuffisamment adaptées à l'exploitation animale, c'est-à-dire dont les facultés zoophiles n'ont pas été sélectionnées dans ce sens. Elles tireront donc leurs ressources

sanguines régulières de l'exploitation systématique des collectivités humaines et doivent être par suite considérées comme beaucoup plus dangereuses que les précédentes.

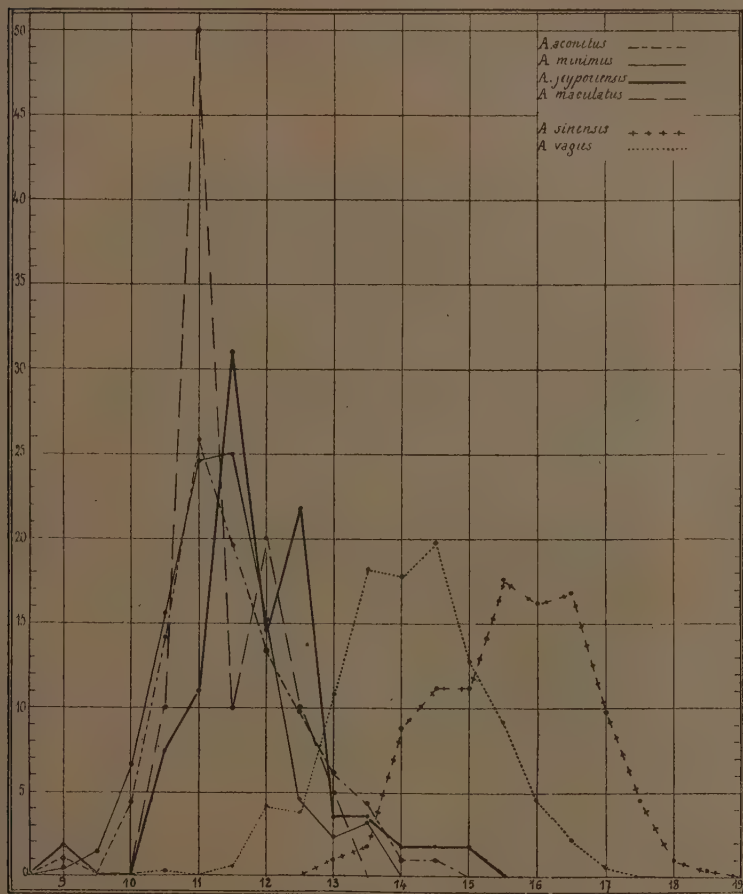


Fig. 1. — Graphiques des numérations dentaires, établies par moyennes de maxillaires couplés, pour six espèces anophéliennes du Tonkin : *A. sinensis* (ligne de croix), *A. vagus* (pointillé fin), *A. maculatus* (ligne de traits), *A. jeyporiensis* (gros trait continu), *A. minimus* (trait fin continu), *A. aconitus* (trait pointillé).

En ordonnées les fréquences rapportées à 100 ; en abscisses le nombre des dents.

On voit tout de suite, l'armement élevé des deux espèces de faible importance palustre, se détacher du groupe général pâncidenté, qui réunit les espèces dangereuses.

Les données des indices, comparées aux données de l'infection.

Si l'on se reporte aux données établies par les recherches de C. TOUMANOFF sur l'infection anophélienne spontanée du Tonkin, on voit qu'effectivement les enseignements fournis par l'examen de l'armement maxillaire concordent avec les données déduites de la fréquence relative de l'infection chez les espèces anophéliennes étudiées.



Fig. 2. — Infection sporocystique naturelle chez *A. minimus* au Tonkin
(Observation C. TOUMANOFF).

Les deux espèces reconnues comme les moins responsables de la transmission palustre au Tonkin, *A. sinensis*, qui sur 1.451 exemplaires disséqués n'a pas fourni une seule constatation d'infection, et *A. vagus*, qui sur 1.337 individus n'a été que deux fois trouvé infecté, sont également les espèces dont l'indice maxillaire est le plus élevé, le premier avec un indice plus élevé que le second. La proportion, encore relativement forte chez *A. vagus*, d'individus paucidentés (v. graphique) tend à montrer que les rapports de cette

espèce avec l'homme sont encore habituels pour une partie de la faune, ce que confirme l'indice d'infection.

Les quatre autres espèces, qui sont confirmées comme les vecteurs palustres les plus importants, se groupent toutes les quatre dans le type paucidenté. Le vecteur reconnu comme le plus important de la faune, *A. minimus* (fig. 2), dont la proportion d'exemplaires infectés peut atteindre 12 0/0 dans la nature, est aussi celui dont l'indice maxillaire est le plus faible. C'est ce que fait bien ressortir le tableau ci-après où sont reportées en regard des données de C. TOUTMANOFF relatives à l'infection anophélienne globale, contrôlée sur les espèces du Tonkin en 1931-1932, celles relatives à l'indice maxillaire correspondant de ces espèces, établi d'après l'examen des maxilles couplés.

Espèces	o/o reconnus infectés en 1931-1932	Indice maxillaire
<i>A. hyrcanus sinensis</i>	0	15,7
<i>A. vagus</i>	0,15	14,2
<i>A. minimus</i>	1 à 12,50	11,3
<i>A. aconitus</i>	1,06	11,5
<i>A. maculatus</i>	3,20	11,4
<i>A. jeyporiensis</i>	2,25	11,9

Les données de l'indice maxillaire concordent donc exactement avec les enseignements fournis par l'étude épidémiologique et les appuient d'une façon singulière. Elles concordent également, pour les espèces de l'Extrême-Orient, avec les données établies par l'un de nous pour les races de l'*A. maculipennis*, à zoophilisme différencié ou indifférencié.

Stabilité de l'indice maxillaire des espèces indochinoises suivant les régions.

Lorsqu'un nombre suffisant d'examens l'a permis, nous avons comparé les indices relevés pour une même espèce suivant des origines géographiques différentes. Il n'a pas été relevé de différences appréciables dans la valeur générale de l'indice, ni dans l'allure des graphiques exprimant la courbe de fréquence des différents types dentaires, sauf parfois une très légère tendance vers l'accroissement de la dentition en faveur des exemplaires du Nord-Annam ou du Laos, par rapport à ceux du Tonkin. Cette différence n'atteint pas, en moyenne, la valeur d'une unité et ne change point

l'expression formulée plus haut des données des indices. Les types de dentition des espèces apparaissent donc comme relativement stabilisés dans les différentes régions.

Ainsi nous avons relevé :

<i>A. sinensis.</i>	Origine	Annam . . .	Indice maxillaire : 16,1
		Tonkin . . .	» » : 15,6
<i>A. vagus.</i>	Origine	Annam . . .	» » : 14,0
		Tonkin . . .	» » : 14,2
<i>A. aconitus.</i>	Origine	Annam-Laos .	» » : 12,0
		Tonkin . . .	» » : 11,1
<i>A. minimus.</i>	Origine	Annam-Laos .	» » : 11,7
		Tonkin . . .	» » : 11,5

Les graphiques de fréquence des figures 3, 4 et 5 permettent de se rendre compte de l'uniformité des caractères de dentition pour les exemplaires d'*A. sinensis*, *A. vagus* et *A. aconitus* des différentes régions.

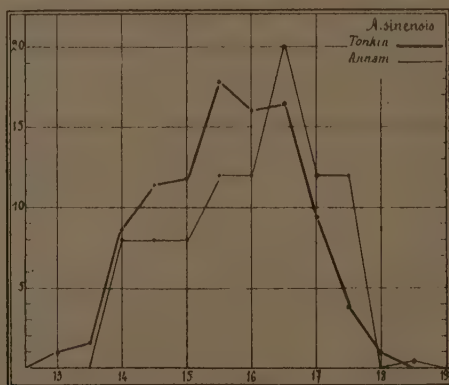


Fig. 3. — Graphiques comparatifs de numérations maxillaires pour *A. sinensis* (Annam et Tonkin).

L'indice maxillaire des espèces et les données de captures dans les différents refuges.

Les données que nous possédons actuellement, relatives aux lieux de captures des différentes espèces qui ont fait l'objet de cette étude ne permettent pas de fixer de manière absolue, en accord avec les données des indices, les préférences vraies des espèces pour les habitations humaines ou les abris animaux. Cependant nous pouvons relever que sur 646 femelles d'*A. sinensis* capturées, 175, soit 21,3 o/o, ont été capturées au voisinage des animaux ; tandis

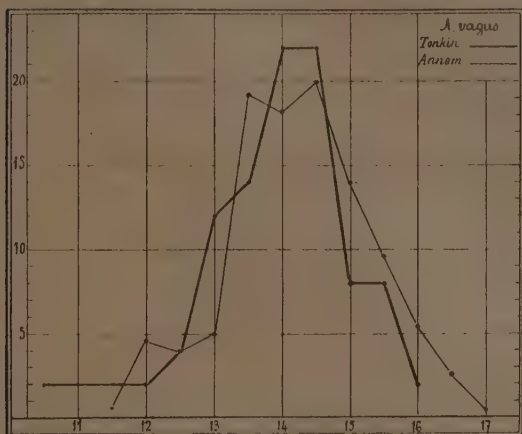


Fig. 4. — Graphiques comparatifs de numérations maxillaires pour *A. vagus* (Annam et Tonkin).

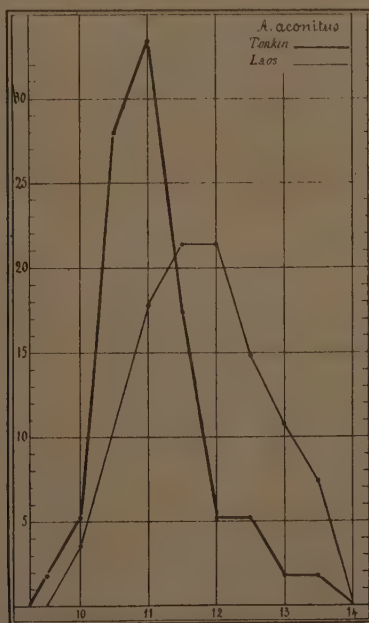


Fig. 5. — Graphiques comparatifs de numérations maxillaires pour *A. aconitus* (Laos et Tonkin).

que pour *A. minimus*, sur 496 individus, 51 seulement, soit 9,3 o/o, l'ont été dans les étables, 90,7 o/o dans les habitations.

Ces données n'expriment d'ailleurs que d'une façon tout à fait relative les préférences trophiques des espèces correspondantes. La capture dans un refuge donné n'indique pas que le moustique y soit venu pour se nourrir. Seul l'examen systématique du contenu sanguin du tube digestif permettra de fixer les proportions relatives suivant lesquelles les différentes espèces exploitent les collectivités humaines ou les espèces animales. Cette donnée, très importante, demandera à être établie ultérieurement.

Nous indiquerons enfin que d'autres espèces comme *A. subpictus*, *A. philippinensis* semblent également présenter un indice maxillaire faible, inférieure à 14 ; malheureusement, les examens n'ont pu porter que sur une cinquantaine d'individus. Jusqu'ici, ces espèces, beaucoup moins répandues que les précédentes dans les sites où le paludisme est important, ne sont pas connues comme jouant un rôle dans l'endémie locale. Il est indiqué de développer leur étude dans ce sens. Elle ne manquera pas d'offrir des résultats intéressants (1).

CONCLUSIONS

Six espèces anophéliennes originaires du Tonkin et des régions voisines de l'Annam ou du Laos ont été étudiées au point de vue de leur indice maxillaire et en fonction des données précédemment établies sur leur rôle infectant dans l'Indochine septentrionale.

Ces six espèces sont : *A. hyrcanus sinensis* Wied., *A. vagus* Dön, *A. minimus* Theob., *A. aconitus* Dön, *A. jeyporiensis* James, *A. maculatus* Theob.

Il a été constaté que les deux premières espèces ont toutes deux un indice maxillaire élevé (15,6 pour la première, 14,2 pour la seconde) traduisant une adaptation zoophile vraie. Or, ces deux espèces ne jouent effectivement qu'un rôle tout à fait effacé dans la pathologie palustre indochinoise. La première n'a jamais été reconnue infectée au Tonkin ; la seconde ne l'est que d'une manière exceptionnelle (0,15 o/o).

Les quatre autres espèces présentent toutes les quatre un indice maxillaire paucidenté, au voisinage de 11. Or, ces quatre espèces constituent les seuls vecteurs importants du paludisme au Tonkin,

(1) *A. philippinensis* nous a décelé, sur une trentaine d'individus examinés, un indice maxillaire paucidenté typique : 11,4. Cette espèce peut donc théoriquement être comprise parmi les espèces dangereuses, bien que les documents fassent encore défaut pour situer son pouvoir infectant au Tonkin. Au Bengale, R. Bose l'a trouvé infectée dans la proportion de 9 sur 479 individus.

le vecteur majeur étant constitué par *A. minimus* reconnu infecté dans une proportion pouvant dépasser 12 0/0. Son indice maxillaire est le plus faible : 11,3.

Les données de l'indice maxillaire se superposent donc à celles que fournit l'observation de l'infectiosité pour attester le caractère plus ou moins dangereux des espèces dans l'Indochine septentrionale. L'étude systématique des indices dentaires constitue donc une base préliminaire de recherches qui doit être développée et poursuivie rationnellement en toutes régions.

Nous insisterons ici sur le fait que les données exprimées par l'étude de l'indice maxillaire sont peut-être plus importantes parfois que celles fournies par l'étude des indices d'infection anophélienne. La présence, chez une espèce anophélienne, de formes plasmodiennes ne signifie pas obligatoirement que cette espèce joue un rôle dans l'infection humaine. Tout dépend de la continuité des rapports de cette espèce avec l'homme. Si la déviation animale intervient, il n'y aura que peu de chances pour que les hématozoaires puisés par hasard dans le sang humain retournent à l'homme. Seule, l'étude de l'indice maxillaire permettra d'affirmer la constance et la continuité des rapports affectés par une espèce anophélienne donnée avec l'espèce humaine. Elle permettra, par suite, d'affirmer réellement la présomption du caractère dangereux de cette espèce, si des circonstances spéciales n'interviennent pas pour atténuer le danger de ses rapports permanents avec l'homme (faible abondance numérique de l'espèce, au moins à la saison épidémique, faible réceptivité à l'infection, etc.).

Au sujet de l'indice maxillaire des anophèles
de l'Indochine Septentrionale,
(*Essai d'Analyse statistique*),

Par H. MORIN.

La documentation importante recueillie par C. TOUMANOFF en 1932 au laboratoire antipaludique de Hanoï, pour servir à l'étude de l'indice maxillaire des Anophèles du Tonkin et du Nord Annam, a été soumise par nous à une analyse statistique dont le principe est emprunté aux méthodes couramment utilisées pour l'établissement des graphiques percentiles américains.

Il est intéressant de comparer les résultats qui ressortent de cette

analyse avec ceux qui se dégagent, avec une expression technique un peu différente, de l'étude présentée ici-même par E. ROUBAUD, C. TOUMANOFF et H. GASCHEN sur les mêmes documents.

Notre méthode d'étude a été la suivante :

Numération faite strictement par la technique précise de ROUBAUD = objectif à sec : convention de ne compter pour dents que celles dont la base fait corps avec le maxille.

Numération faite le plus souvent par deux observateurs se contrôlant et se recoupant mutuellement. Rejet strict de tout matériel abîmé ou sujet à caution. A part cela opération faite sur le « tout venant » des services pratiques du laboratoire.

Certaines préparations ont permis la numération des denticules sur les 2 maxilles, dans d'autres cas 1 seul maxille a pu être observé avec précision.

Le matériel brut comprenait donc des numérations isolées et des numérations couplées. Pour faire le tableau de distribution de ces dernières, il a été procédé de la façon suivante :

1° Affectation de chacune des valeurs couplées à une colonne isolée portant l'indication de sa valeur isolée. La notation : (11-12) 1 donne un 11 et un 12 ; la notation : (10-11) 3, trois 10 et trois 11. La notation : (14-14) 1 = deux 14. La notation : (10-12) 5 = cinq 10 et cinq 12.

2° Le total de chaque colonne du nouveau tableau de distribution ainsi composé a été divisé par deux, de sorte que l'ensemble devient tout à fait homologue au tableau de distribution des isolés.

3° On a alors additionné, colonne par colonne, les chiffres du tableau de distribution des isolés avec ceux du tableau de distribution rectifié des couples.

Chaque valeur de nombre de denticule constitue l'échelle des valeurs — ou *écots* (traduction du mot anglais, de *score*). Les nombres de maxilles examinés constituent les *cas*, ou les *éléments* d'une série — présentant (cas classique) en face d'une échelle de valeurs, une échelle de fréquence.

Enfin, on peut considérer, soit la totalité des insectes examinés sans distinction d'origine de capture ni d'espèce, soit tel groupe particulier isolé plus ou moins artificiellement.

On s'est borné aux groupes numériquement les plus importants et on a étudié *Vagus*, *Sinensis*, *Minimus*, *Aconitus* et *Jeyporiensis* seulement.

Par comparaison avec les chiffres que donne l'étude de l'ensemble des anophèles on pouvait espérer vérifier la valeur de la notation de l'indice maxillaire comme définie plus haut en rapport avec les types anophéliens les plus communs en Indochine septentrionale. Les spécimens proviennent, en effet, non seulement de tout le

Tonkin, mais encore du Nord-Annam et même (en ce qui concerne au moins *Minimus* et *Aconitus*) du Moyen-Laos (Cammon et environs).

La totalité des cas examinés est de 3.142 — en ce qui concerne les anophèles en général sans distinction d'espèces.

de 1.222,5 pour l'*A. vagus*;
de 826,5 pour l'*A. sinensis*;
de 483 pour l'*A. minimus*;
de 93 pour l'*A. aconitus*;
de 153 pour l'*A. jeyporiensis*.

Les 517 restant formaient des groupes trop réduits pour en permettre l'étude fractionnée.

En ce qui concerne chacun des divers groupes, les éléments de base des calculs ont été les suivants :

Anophèles en général.

Ecots ou scores . . .	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Fréquence absolue des cas . . .	1	2	119	424	399	366	665	649	357	130	25	5
Total des cas : 3.142.												

A. vagus.

Ecots ou scores . . .	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Fréquence absolue des cas . . .	0,5	2	30	218,5	512,5	348,5	101,5	8	1
Total des cas : 1.222,5.									

A. sinensis.

Ecots ou scores . . .	12	13	14	15	16	17	18	19
Fréquence absolue des cas . . .	7	16,5	112	293,5	247,5	119,5	24,5	4
Total des cas : 826,5.								

A. minimus.

Ecots ou scores . . .	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Fréquence absolue des cas . . .	0,5	1	58,5	196	167	38,5	16	2	2
Total des cas : 483.									

A. aconitus.

Ecots ou scores	10	11	12	13	14	15
Fréquence absolue des cas . . .	15	40	28	5	4	1
Total des cas : 93.						

A. Jeyporiensis.

Ecots	9	10	11	12	13	14
Cas	0,5	33	52	49	11	7,5
Total des cas : 153.						

I. — *Analyse statistique des données de l'enquête sur l'indice maxillaire des anophèles de l'Indochine Septentrionale.*

	Ensemble Anophèles	<i>Minimus</i>	<i>Vagus</i>	<i>Sinensis</i>	<i>Aconitus</i>	<i>Jeyporiensis</i>
Écot Médian (M.) . . .	14	11	14	15	11	11
Premier Quartile (Q.) . .	15	12	15	16	12	12
Dernier Quartile (Q. 3) .	12	11	14	15	11	11
Écart Interquart. (I.Q.R.)	3	1	1	1	1	1
Percentile 10 (PR. 10) .	11	10	13	14	10	10
Percentile 90 (PR. 90) .	16	13	15	17	13	13
Écart Interperc. 10. 90 .	5	3	2	3	3	3
Distribution (écart total)	11	8	8	7	5	5
Mode (écart de fréq. max.)	14	11	14	15	11	11
Déviati on médiane . . .	3	2	2	2	1,5	1,5
Écot moyen	13,5	11,8	14	15,5	12,5	11,5
Déviati on moyenne . . .	3	2,24	2	2	1,8	1,5
Déviati on standard (σ) .	1,41	2,6	2,6	2,29	2,27	1,70

Le tableau n° 1 ci-dessus réunit synoptiquement les caractéristiques statistiques de chacune de ces séries. La très large distribution du « genre anophèle » contraste avec la distribution beaucoup plus serrée des groupes spécifiques ce qui est nettement exprimé aussi par l'écart interquartile (1 QR) et l'écart interpercentile 90 et 10. Une espèce représente à elle seule près de 50 o/o des captures (*Vagus*) et de ce fait son *mode* prédomine dans le groupe d'ensemble. Les groupes particuliers au contraire marquent immédiatement leur individualité par un mode bien différencié majeur (*Sinensis*) ou mineur (*Minimus* et *Aconitus*).

Des autres données de ce tableau il n'y a guère rien à tirer. Le nombre trop réduit d'*Aconitus* et de *Jeyporiensis* examinés ne permet, en effet, pas de tabler en toute certitude sur quelques autres particularités de ces groupes. Il est cependant assez caractéristique de voir *Minimus*, *Jeyporiensis* et *Aconitus*, les principaux vecteurs locaux, présenter le plus bas « écot » moyen. Par contre, sous la réserve exprimée plus haut, si les coefficients de déviation de la médiane ou de la moyenne restent dans la première espèce de l'ordre de *Vagus* et de *Sinensis*, maintenant donc nettement supérieurs à ceux d'*Aconitus*, il y aurait là une confirmation très intéressante de faits morphologiques déjà mis en évidence par TOUMANOFF. Il semble bien que, comme *Vagus* et *Sinensis*, le *Minimus* local est, du point de vue de la morphologie générale moins étroitement homogène que l'*Aconitus* ou le *Jeyporiensis*.

Mais la véritable comparaison des valeurs des diverses séries ne s'établit que par la courbe ci-jointe (fig. 1) bâtie sur le schéma des graphiques percentiles universels américains (Oris par ex.) dans

lesquels on a en abscisses l'ordre percentile et en ordonnées les écots (ou scores) (nombre de denticules).

On y voit immédiatement que la seule courbe qui se rapproche d'une courbe de distribution « normale » est celle des « Anophèles ensemble » (trait plein). Cette courbe représente assez bien une

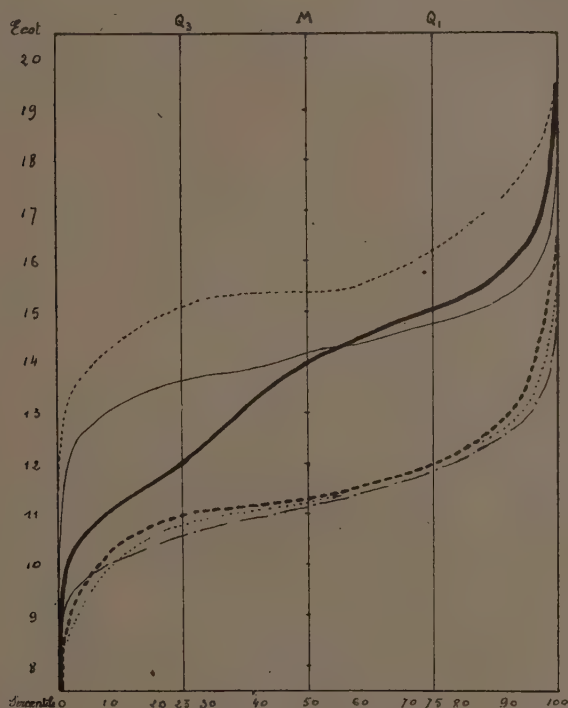


Fig. 1. — Courbes de distribution générale des types dentaires, établies en prenant l'ordre percentile en abscisses et le nombre des dents en ordonnée.

— Anophèle ensemble	--- <i>A. minimus</i>
--- <i>A. sinensis</i>	— <i>A. jeyporiensis</i>
— <i>A. vagus</i>	 <i>A. aconitus</i>

valeur moyenne du genre. En effet elle sépare très nettement les courbes des deux espèces les plus banales et les plus communément connues comme zoophiles en Indochine septentrionale, de trois des espèces les plus communément rencontrées infectées jusqu'à présent au Tonkin.

Un calcul très simple montre cependant que la distribution

considérée s'écarte notablement (asymétrie, bimodalité etc.) de la forme classique de la courbe de distribution due au hasard.

A première vue la concordance étroite entre les deux courbes de *Minimus* et *Aconitus* semblerait assez bien en rapport avec la parenté immédiate des deux espèces. Cependant la courbe de *Jeyporiensis* également très voisine montre qu'il s'agit ici d'une corrélation *spéciale* à la caractéristique examinée.

A fortiori, aucune des courbes par espèce ne peut être assimilée à une distribution fortuite — bien que le petit nombre des cas encore étudiés ne permette pas de conclusion tout à fait définitive à cet égard.

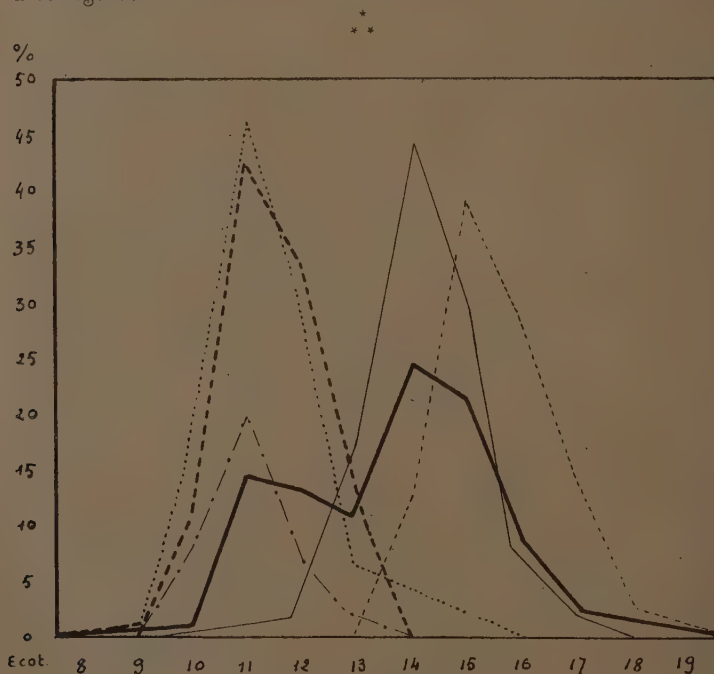


Fig. 2. — Fréquence relative des types dentaires par espèce.
Même légende que pour la fig. 1.

— Anophèle ensemble - - - A. minimus
- - - A. sinensis - - - A. jeyporiensis
- - - A. vagus A. aconitus

La comparaison des « modes » se fait enfin de la façon la plus satisfaisante par le graphique (fig. 2) où les écots ou scores sont

en abscisses et les fréquences (exprimées non plus en chiffres absolus mais en pourcentage dans chaque cas par rapport au nombre total des cas du groupe considéré) en ordonnées.

La tendance à la bimodalité du groupe *anophèle en général* est très nette. La distribution étroite des diverses espèces apparaît bien par contraste.

Enfin le rang occupé par le mode de chaque fréquence dans l'échelle des écots permet encore de distinguer d'un coup d'œil les *paucidentés* à gauche des *multidentés* à droite. La place respective des courbes de *Sinensis* et de *Vagus* fait prévoir (ce qui est conforme aux premières constatations faites) que l'adaptation zoophile de la première de ces deux espèces doit être, au Tonkin, plus générale et plus stricte que celle de *Vagus*. C'est vraisemblablement l'inverse exactement qui s'observera en Cochinchine, de telle sorte que des recherches du même ordre seront tout à fait intéressantes dans l'Indochine méridionale ainsi que dans d'autres pays tropicaux voisins.

CONCLUSIONS

Du point de vue de l'analyse statistique, il est certain que la distribution sur les maxilles des anophèles de l'Indochine septentrionale des denticules décrits et définis par ROUBAUD se fait suivant une loi de distribution échappant au mode de distribution fortuit et qui apparaît au contraire très particulière à chacun des divers cas étudiés localement. Dans l'ensemble, les espèces anophéliennes les plus banales et les plus fréquentes dans les zones d'anophélisme sans paludisme sont *multidentées*; les trois espèces qui jusqu'à présent ont fourni de façon régulière le plus haut pourcentage d'infections naturelles et spontanées par l'hématozoaire de LAVERAN sont nettement *paucidentées*. L'influence de la taille générale de l'insecte, d'autre part ne semble pas entrer en ligne de compte, d'après des observations de TOUMANOFF qui seront ultérieurement publiées.

Les variations de l'indice maxillaire ont donc bien lieu dans le sens indiqué par ROUBAUD.

La notation de l'indice maxillaire proposée par cet auteur a donc une valeur incontestable dans le cas de l'Indochine septentrionale. Il serait intéressant d'étudier l'indice maxillaire de la faune locale en divers points de la région tropicale. Nous nous proposons de le faire notamment dans les rares localités de l'Indochine où, soit *Sinensis*, soit *Vagus* se sont montrés constituer, au moins localement et occasionnellement, l'un et l'autre des vecteurs pratiques de l'hématozoaire.

La notion de l'indice maxillaire, enfin, permettra vraisemblable-

ment, en présence d'une faune locale complexe, d'orienter plus rapidement les recherches pour la détermination du vecteur local majeur, en circonscrivant les investigations aux espèces *paucidentées*.

La grande convergence des résultats obtenus est encore à vérifier par une enquête plus étendue mais elle semble devoir permettre des conclusions rapides et par conséquent pratiquement utiles.

*Institut Pasteur de Hanoï,
Service Antipaludique.*

Contribution à l'étude de l'infection paludéenne, intentionnellement provoquée par inoculation de sang virulent de tierce bénigne, de fièvre quarte et de *Laverania*.

Par M. CIUCA, L. BALLIF, et M. CHELARESCU VIERU.

Les premiers essais d'infection paludéenne expérimentale de GERHARD, MARCHOUX, MANSON, GRASSI, BIGNAMI ont été complétés par de nombreux faits dès que la pratique de la malariathérapie de WAGNER VON JAUREEG a été adoptée comme méthode courante de traitement dans la paralysie générale et d'autres affections du système nerveux. Les travaux de nombreux auteurs, MÜHLENS, KIRSCHBAUM et MÜHLENS, DATNER et KAUDERS, KIRSCHNER et v. LOON, C. SCHILLING, WARINGTON YORKE et Mc. FIE, KORTWEG, JAMES NICOLE et SHUTE, PRUGNIAUD, GERSTMANN, RUGE, V. IONESCU, WETHMAR, CIUCA BALLIF VIERU et STIRBU, SCHÜFFNER SWELLENGREBEL et SWELLENGREBEL DE GRAAF, HERMAN et MALININA, SCHULTZE, v. ASSENDELT, entre autres, ont apporté une contribution très importante à l'étude de la maladie expérimentale et de la biologie des parasites du paludisme d'une part, à celle du traitement même de la maladie d'autre part. Les études sur l'action dévitalisante sur les gamétocytes de différents médicaments antipaludéens, action contrôlée par les essais d'infection des moustiques nourris sur des patients soumis au traitement après malariathérapie, n'ont pas tardé à apporter également une contribution non négligeable à la prévention de la maladie.

Nous apportons à la documentation existante un résumé des observations relatives à l'infection paludéenne provoquée, observations recueillies sur 1.274 patients paralytiques ou atteints d'autres affections du système nerveux ayant été *soumis à la malariathéra-*

pie à l'Hôpital de Socola à Jassy. L'intérêt de ces observations réside dans le fait que ces patients appartiennent à un pays paludéen à courte saison paludéenne et qui est favorable, par ses conditions épidémiologiques, à la réalisation d'une immunité acquise à la suite de l'infection spontanée.

Une partie de ces observations ont fait l'objet de plusieurs communications et publications préliminaires (1).

Les souches utilisées provenant de cas d'infection spontanée indigène ont subi, au cours des 7 dernières années, 102, 41 et 75 passages respectivement pour le *Pl. vivax*, le *Pl. malariae* et le *Pl. præcox*.

En général, on pratiquait les inoculations avec le même sang virulent sur des groupes de malades (de 2 à 60 patients) à antécédents paludéens différents. Les doses infectantes variaient de 0,1 à 10 cm³; on utilisait comme méthode courante une quantité de 4 cm³ de sang virulent; 2 cm³ sous la peau et 2 cm³ par la voie intramusculaire. Nous avons également pratiqué des transfusions de sang virulent (60 à 220 cm³), en général pour contrôler le degré d'immunité des patients ayant subi préalablement une ou plusieurs inoculations virulentes.

Dans certains cas, nous avons essayé la méthode des inoculations répétées à de courts intervalles, durant une période de 24 h. Chez un nombre réduit de patients, l'infection provoquée était réalisée par voie intrarachidienne.

Les résultats obtenus peuvent se résumer comme suit :

L'incubation de la maladie, très variable d'un individu à l'autre, oscillait de 5 à 16 jours pour la tierce bénigne; de 5 à 25 jours pour la tierce maligne, de 17 à 60 jours pour la fièvre quarte. Dans cette dernière infection, nous avons obtenu deux fois, à la suite d'une transfusion, l'infection du receveur *sans période d'incubation*. L'explication de cette maladie en continuation du donneur au receveur pourrait résider d'une part dans le pléomorphisme parasitaire du sang dans la fièvre quarte, dans l'intensité de ce parasitisme et le nombre très élevé des formes de division; dans une adaptation particulière et rapide de ce parasite chez un nombre réduit de patients.

Le sang des malades réceptifs est virulent au cours de l'incubation malgré les résultats négatifs des examens répétés de gouttes épaisses de sang. Le nombre de germes, l'état fébrile du donneur ne jouent pas un rôle déterminant dans la réalisation de l'infection.

(1) Archives roumaines de pathologie expérimentale et de bactériologie; t. I, déc. 1928; t. III, juin 1930, 2^e congrès de Malariologie d'Alger; Comptes rendus Soc. de biologie, t. CII, p. 189.

Le choc hémoclasique au cours de la transfusion favorise cependant l'infection et réduit la période d'incubation.

Il en est de même de la voie d'inoculation ; la durée d'incubation après une *inoculation intrarachidienne* de sang virulent ne diffère pas beaucoup de celle obtenue par d'autres voies.

Les *inoculations répétées* de sang virulent au cours d'une période de 24 h. n'introduisent pas de facteurs de variation quant au pourcentage des inoculations positives ou à la période d'incubation.

Evolution de la maladie. — Sur 873 patients ayant reçu une première inoculation de sang virulent de tierce bénigne, 50 o/o seulement contractent l'infection en Roumanie (A + P +) ; 16 o/o ne présentent qu'un parasitisme temporaire, suivi en général de la disparition spontanée des parasites ; 33 o/o résistent à l'infection (A o P o).

Il est exceptionnel en Roumanie, pays paludéen, de réaliser le syndrome de paludisme primaire avec une souche de passage de tierce bénigne ; on constate en général d'emblée une période d'accès quotidiens ou intermittents. La période d'accès plus ou moins longue et la disparition spontanée de ces accès sans aucun traitement dans plus de 50 o/o des cas constituent une nouvelle preuve d'un état d'immunité de nos patients.

L'immunité à la suite d'une infection spontanée constatée de longue date par PRINGLE, BAUDIN, LAVERAN, KOCH, STEPHENS et CHRISTOPHERS, BASS, les frères SERGENT, PARROT et DONATIEN, MARCHOUX, KIRSCHNER et VAN LOON, etc., etc., se confirme d'ailleurs par des *inoculations successives de sang virulent*. Après un certain nombre d'inoculations (2 à 3 suffisent pour la tierce bénigne), on réussit à conférer aux patients en état de réceptivité une immunité acquise dans 100 o/o des cas contre une même souche de *Pl. vivax*. Cette immunité acquise est effective même contre une transfusion de 220 cm³ de sang virulent très parasité. Cette résistance est moins marquée vis-à-vis d'une *nouvelle souche* appartenant au même type de parasite. L'immunité acquise contre un type de parasite n'est pas suspendue par une inoculation positive provoquée par l'un des deux autres types de parasites.

Fièvre quarte d'inoculation. — Les observations recueillies sur 109 patients au cours de l'infection de fièvre quarte de passage mettent en évidence l'avantage d'utiliser dans la malarithérapie ce type de parasite dans un pays paludéen où l'on rencontre un taux si élevé d'individus immuns contre la tierce bénigne d'inoculation ou qui ne font qu'une infection de très courte durée. Sur ces 109 patients, 53 o/o ont présenté une infection positive après une

première inoculation ; à la suite d'inoculations répétées, un certain nombre de patients, chez lesquels la première inoculation avait été négative, ont cependant contracté l'infection. Le pléomorphisme du parasite et l'intensité du parasitisme du sang ne sont pas toujours en relation directe avec la symptomatologie de la maladie.

L'infection commence en général par un épisode de paludisme primaire, suivi de plusieurs périodes d'accès dont la durée et l'intensité sont variables. La tendance à la chronicité, les différentes formes cliniques présentées par nos malades et le nombre élevé de porteurs de germes rappellent l'aspect de la maladie spontanée plus fréquemment que dans le cas de la tierce bénigne d'inoculation.

L'immunité acquise s'établit beaucoup plus lentement dans la fièvre quarte d'inoculation, le pourcentage de guérisons spontanées étant très limité et l'intervention régulière du traitement, soit pour couper la maladie, soit pour traiter les porteurs, étant de règle.

On est arrivé cependant à immuniser les patients qui ont reçu au cours de plusieurs années sept inoculations successives de sang virulent de fièvre quarte.

Tierce maligne d'inoculation. — Nous comptons à l'heure actuelle 258 observations de patients inoculés avec du sang virulent de *Laverania* ; la plupart de ces malades étaient immuns ou immunisés contre la tierce bénigne ou la fièvre quarte d'inoculation.

Au cours des deux premières inoculations, 85 o/o des malades ont contracté l'infection (A + P +) ; 7 o/o n'ont présenté que temporairement des parasites (A o P +) dans la circulation, sans fièvre ; 8 o/o ont complètement résisté à une ou plusieurs inoculations successives.

Nous n'avons pas obtenu, au cours de quatre transfusions de sang virulent, une maladie clinique en continuation chez le receveur, malgré la présence continue et le nombre progressif dans un cas des trophozoïtes immédiatement après l'opération ; les symptômes cliniques éclataient 15 jours après. Ceci permet d'établir un rapport entre l'infection sans période d'incubation et le nombre des formes de division très fréquentes dans le sang au cours de la tierce bénigne et de la fièvre quarte d'inoculation, exceptionnelles par contre dans la tierce maligne d'inoculation.

Celle-ci reproduit, dans plus de 80 o/o des cas positifs, la symptomatologie de la maladie spontanée. Dans 20 o/o des cas, les patients présentent d'emblée des accès quotidiens, et plus rarement intermittents, sans commencer par une période de paludisme primaire.

Le taux de guérisons spontanées est très réduit ; sans surveillance médicale, la maladie peut être facilement coupée par un traitement intensif.

La tierce maligne d'inoculation se prête d'ailleurs plus difficilement à l'immunisation par inoculations répétées de sang virulent ; l'interruption de la maladie par le traitement exigé par l'état du malade en est une des causes ; la moindre tendance naturelle à la guérison spontanée en est également un indice.

Dans nos essais en vue de développer chez 12 patients cette immunité, nous en avons immunisés 10 après six inoculations successives de sang virulent.

Infections mixtes. — Les essais d'inoculations simultanées de sang virulent de tierce bénigne et de *Laverania* montrent — dans notre pays — la prévalence de la tierce maligne ; l'immunité acquise spontanément par un nombre important d'individus contre la tierce bénigne pourrait constituer une explication de ce fait.

Mécanisme de l'immunité. — Les résultats obtenus jusqu'à présent ne nous donnent pas une explication complètement satisfaisante du mécanisme de cette immunité. Chez un certain nombre de patients immuns, nous avons pu déceler, par des transfusions à de nouveaux patients, un *parasitisme latent*. Il s'agit donc dans ces cas d'une *réelle prémunition*, comme l'ont montré SERGENT et ses collaborateurs dans le paludisme des oiseaux. Dans la plupart des cas, nous n'avons pu mettre en évidence, même par cette méthode, la maladie latente. Cependant, une transfusion à résultat négatif n'exclut pas non plus le parasitisme latent ; une virulence très faible du parasite ou une résistance déjà acquise des nouveaux malades à la suite d'une infection spontanée pourraient en être la cause.

Nous citons à ce propos l'exemple d'un groupe de 37 patients qui ont reçu une inoculation de sang virulent de tierce bénigne, contaminée — à notre insu — par une souche de *Laverania* larvée du donneur, et mobilisée par l'inoculation même de la tierce bénigne. Le *o/o* de *Laverania* éclos chez les receveurs a été minime et n'a pas été suivi d'une forme clinique sérieuse. C'est la tierce bénigne qui a prévalu dans ce groupe sur la tierce maligne, dont l'origine, nous le répétons, résidait dans une infection latente.

SOMMAIRE ET CONCLUSIONS

Dans les pays à endémie paludéenne, il y a avantage à utiliser pour la malariathérapie les types de parasites contre lesquels l'organisme s'immunise plus difficilement. Le sang virulent de fièvre quarte ou de *Laverania* peut être utilisé sous une bonne surveillance médicale. L'évolution de la maladie provoquée par inoculation de sang virulent, très modifiée pour la tierce bénigne, l'est

moins pour la fièvre quarte. L'évolution de la tierce maligne d'inoculation se rapproche, par contre, de celle de l'infection naturelle ou de la maladie provoquée par piqure de moustique infecté expérimentalement.

On peut conférer une immunité acquise par inoculations répétées de sang virulent contre l'un des trois types de parasites. C'est la tierce bénigne qui est la plus susceptible de réaliser cette immunité, même à partir d'une seconde ou troisième inoculation de sang virulent.

Il n'existe pas d'immunité croisée entre les trois types de parasites, qui paraissent se distinguer nettement au point de vue spécificité antigénique.

L'immunité est due, dans un certain nombre de cas, à une prémunition causée par une infection latente.

Des recherches comparées sur l'évolution de la maladie provoquée par inoculation de sang virulent et par piqure de moustique sont en voie d'exécution grâce à l'aide généreuse offerte par la Fondation Rockefeller.

*Travail du Centre de malarithérapie de Socola
et de l'Institut d'Hygiène de Jassy.*

Recherches sur la transmission par la voie stégomyienne du virus neurotrope murin de la fièvre jaune,

Par E. ROUBAUD et G. STEFANOPOULO. *W. rec. XXI 14*

L'un de nous (1) a constaté la reprise de virulence pour le singe d'un virus amaril de souche française, au 161^e passage chez la souris; il a également mis en évidence la présence du virus pendant plusieurs jours dans la circulation des singes inoculés. Ces faits présentant une importance particulière pour les pays à Stégomyies si l'on se proposait d'y tenter l'utilisation du virus murin pour la vaccination humaine (2), nous avons recherché si le virus murin inoculé au singe ne pouvait pas être repris par la voie stégo-

(1) G. STEFANOPOULO. Sur le virus amaril d'origine murine inoculé à *Macacus rhesus*. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 12 oct. 1932, t. XXV, p. 566.

(2) W. SELLARDS et J. LAIGRET. 1. La vaccination de l'homme contre la fièvre jaune. 2. Contrôle par épreuve sur *M. rhesus* du pouvoir protecteur du sérum des hommes vaccinés contre la fièvre jaune avec le virus de souris. *C. R. Ac. des Sc.*, 1932, vol. CXCLIV, pp. 1609 et 2175.

myienne et rappelé à une virulence active nouvelle dans l'organisme des moustiques.

Nous avons à ce sujet réalisé différentes expériences dont le détail est exposé ci-après. Les moustiques utilisés étaient des *Aedes ægypti* d'origine javanaise, entretenus à l'Insectarium de l'Institut Pasteur depuis 1928. Pendant la durée des expériences les *Stegomyies* ont été maintenues à 28-30° C. Les singes donneurs et récepteurs contrôlés, avant l'entrée en expérience, au point de vue de l'absence de séroprotection.

**Transmission positive aux singes par les *Stegomyies*
d'une souche murine au 21^e passage.**

Cette expérience a déjà été sommairement publiée (1). Nous la détaillerons comme suit :

Un lot d'une trentaine de moustiques de souche javanaise est mis à piquer les 30-31 mai, 1^{er} et 3 juin, sur le *rhesus* n° 27 inoculé le 27 mai avec 2 cm³ du liquide de centrifugation d'une émulsion au 1/10^e de cerveau de souris (virus souche Asibi au 21^e passage). Le singe est piqué par les moustiques aux pattes postérieures les 3^e, 4^e, 5^e et 7^e jours après l'inoculation. La présence du virus a été constatée dans le sang du singe, par contrôle sur souris, les 3^e et 5^e jours, et sur singe le 5^e jour. Elle a été négative ensuite.

Le 13 juin, une dizaine de femelles du même lot ont encore piqué le *rhesus* n° 35 inoculé 3 jours auparavant avec une émulsion cérébrale du même virus.

Transmission. — Le 16 juin, un premier singe neuf, *rhesus* n° 41, est piqué par les 30 femelles, 17 jours après le premier repas infectant sur *rhesus* n° 27.

Le 22 juin, un deuxième singe neuf, *rhesus* n° 42, est piqué par 28 des mêmes moustiques au 22^e jour après le premier repas infectant. Le même animal est encore piqué le 24 juin par 21 des moustiques précédents.

Résultat. — Le singe neuf n° 41 contracte une infection non mortelle, décelée par inoculation positive à la souris du sang virulent, au 4^e jour après les piqures, et ultérieurement par contrôle d'immunisation (test de séroprotection sur souris, positif aux 43^e et 64^e jours, et résistance du singe à l'inoculation d'épreuve au virus actif simiesque).

Le singe neuf n° 42, piqué par des moustiques infectés depuis 22

(1) STEFANOPOULO. *Loc. cit.*, p. 868.

à 24 jours, contracte également une infection non mortelle, décelée par la présence du virus dans le sang, contrôlée sur souris au 5^e jour après les piqûres, et ultérieurement par l'épreuve de l'immunité (test sur souris positif aux 35^e et 54^e jours, et résistance du singe à l'inoculation d'épreuve le 67^e jour).

N. C. DAVIS, W. LLOYD et M. FROBISHER (1) annoncent également avoir obtenu dans les mêmes conditions la transmission au singe, avec la même souche au 22^e passage et avec une souche française au 100^e passage.

Résultats négatifs de transmission d'une souche neurotrope plus anciennement adaptée à la souris (souche française aux 147^e et 171-172^e passages).

N. C. DAVIS, W. LLOYD et M. FROBISHER, en s'adressant à un virus neurotrope plus ancien (149^e-181^e passages) n'ont obtenu qu'exceptionnellement des résultats positifs de transmission du virus au singe par les piqûres de Stégomyies : deux résultats sur une quinzaine d'expériences.

Nos expériences, moins nombreuses mais dans lesquelles de fortes doses de virus furent mises en œuvre, confirment le caractère beaucoup plus difficile de cette transmission.

Expérience I. — Le 18 juin, un lot de 70 Stégomyies pique le *rhesus* n° 40 A, qui a reçu le 15 juin par voie sous-cutanée et intratesticulaire l'émulsion d'un demi-cerveau de souris infectée (de souche française au 147^e passage).

Le 20 juin (5^e jour) nouveau repas des moustiques dont une soixantaine se gorgent. Le 21 juin (6^e jour) une vingtaine de moustiques se gorgent encore une fois sur le singe.

La présence du virus dans le sang du singe donneur a été éprouvée sur souris le 4^e jour (résultat douteux). Au 70^e jour le contrôle d'immunité fournit un test positif sur souris, et le singe résiste à l'épreuve intracérébrale de la souche française au 160^e passage.

Essai de transmission. — Le 2 juillet, le *rhesus* neuf n° 44 est piqué par une soixantaine de moustiques 14 jours après le premier repas infectant. Le singe ne contracte aucune infection, même légère. La recherche du virus dans le sang les 5^e et 8^e jours après les piqûres, l'épreuve des immunisines sur souris pratiquée le

(1) N. C. DAVIS, W. LLOYD et M. FROBISHER. The transmission of neurotropic yellow fever virus by *Stegomyia* mosquitoes. *The Journal of Experimental Medicine*, décembre 1932, vol. LVI, p. 853.

27^e jour, sont négatives. L'animal succombe à l'inoculation d'épreuve par voie sous-cutanée du virus actif de singe, pratiquée le 58^e jour.

Le 6 juillet, le *rhesus* neuf n° 46 est piqué par une vingtaine de moustiques au 18^e jour après le premier repas infectant. Le singe ne contracte aucune infection. La recherche du virus dans le sang au 4^e jour après les piqûres, les tests d'immunité sur souris, du 23^e au 55^e jour sont négatifs. Le singe succombe à une inoculation d'épreuve par virus actif de singe.

Expérience II. — Afin de multiplier les chances d'infection des moustiques, comme il est impossible de prévoir le temps où le virus est présent en quantité suffisante dans la circulation des animaux inoculés, nous avons multiplié les inoculations virulentes et les piqûres (1).

Le 4 novembre 20 stégomyies se gorgent sur le *rhesus* n° 75, 18 h. après que le singe a reçu en injection sous-cutanée l'émulsion d'un cerveau entier de souris infectée (Souche française au 171^e passage).

Le singe reçoit le 4 une nouvelle inoculation intrapéritonéale du même virus et 18 h. plus tard (42 h. après la première inoculation) il est encore piqué par 10 moustiques.

Le 7 novembre une dizaine de moustiques se gorgent encore sur le singe 75 au 4^e jour de son infection, et sur le *rhesus* 76 qui a reçu trois jours avant une émulsion intrapéritonéale du virus de souris, souche française au 172^e passage.

La présence du virus dans le sang des deux singes donneurs a été contrôlée sur souris, le 4^e jour pour le premier, le 3^e pour le second, coïncidant par suite avec des repas infectants certains des stégomyies gorgées sur ces singes.

Le 13 novembre une dizaine de moustiques sont encore gorgés sur *rhesus* n° 77 qui a reçu quatre jours auparavant, par voie péritonéale, un cerveau entier émulsionné de souris (souche française au 172^e passage) et 24 h. avant, le 12 novembre, une nouvelle inoculation cérébrale virulente de la même souche.

La présence du virus dans le sang du singe 77, au jour où il a été piqué par les moustiques, a été contrôlée sur souris.

Essai de transmission. — Les moustiques, dont un certain nombre ont effectué des repas infectants certains sur les trois singes n° 75, 76 et 77, sont mis à piquer le 25 novembre, soit 21 jours après le premier repas infectant, sur *rhesus* neuf n° 81.

(1) Nous remercions M. H. GASCHEN, qui a bien voulu nous assister dans les essais de transmission.

Les moustiques intervenant dans l'expérience ont pris du virus depuis 12, 18, 20, 21 jours. Une dizaine de femelles se gorgent sur le singe.

La recherche du virus dans le sang du n° 81 le 26 novembre est négative. Le singe meurt le 27 par accident, sans qu'on ait pu contrôler son infection par la recherche ultérieure du virus ou des anticorps.

Le 26 novembre, six moustiques du lot, du 13^e au 22^e jour après le repas infectant, sont gorgés à fond sur *rhesus* neuf n° 82. La recherche du virus dans le sang du singe, le 27, est négative. Le singe meurt d'infection secondaire le 28 sans permettre de contrôler ultérieur d'infection.

Le 3 décembre, trois moustiques sont gorgés sur *rhesus* neuf n° 83, de 20 à 29 jours après les repas infectants. La recherche des immunisines dans le sang du singe, pratiquée le 20^e et le 24^e jour est négative. Le singe meurt le 25^e jour d'infection secondaire.

Le 5 décembre, six moustiques sont encore gorgés sur *rhesus* neuf n° 85, du 22^e au 31^e jour après les repas infectants. La recherche du virus dans le sang du singe, le 3^e jour après les piqûres, est négative. Le contrôle des immunisines, pratiqué les 17^e et 20^e jours, est négatif. Le singe meurt de tuberculose quelques jours plus tard.

Ces expériences négatives s'ajoutent à celles publiées récemment par DAVIS, LLOYD et FROBISHER, pour confirmer que le virus neurotrope depuis longtemps adapté à la souris n'est pas aisément transmissible par les stégomyies.

Les caractères du virus, après un grand nombre de passages sur souris, ont changé, et il ne semble pas apte à reprendre d'emblée une virulence normale par passage chez les moustiques.

Cependant la persistance pendant plusieurs jours du virus dans la circulation, la reprise possible de la virulence normale pour le singe, et, d'autre part, les cas d'encéphalite amarile relevés par les auteurs américains chez le *rhesus* et la souris après piqûres de stégomyies infectées de virus neurotrope, commandent évidemment la plus grande prudence dans l'emploi éventuel d'un tel virus pour la vaccination chez l'homme.

*Laboratoire du Professeur A. PETTIT et Laboratoire d'Entomologie
médicale de l'Institut Pasteur.*

**Sur le pouvoir infectant des *Macacus rhesus*
vaccinés contre la fièvre jaune,**

Par MAURICE MATHIS. W.

Depuis la communication de A. W. SELLARDS et LAIGRET (1) relative à la vaccination préventive contre la fièvre jaune par un virus vivant, nous avons entrepris quelques expériences de transmission de ce virus du *Macacus rhesus* à *Aedes argenteus* et inversement, par voie naturelle et expérimentale.

I

Vaccination par la souche THEILER-SELLARDS.

Le 8 novembre 1932, à 15 h., nous vaccinons deux *Macacus rhesus*, les n^{os} 203 (femelle pesant 2 kg. 400) et 204 (mâle pesant 1 kg. 600) avec 4 cm³ d'une émulsion au 1/100^e de virus de souris. L'injection est faite dans la cavité coelomique et sous la peau.

L'émulsion a été préparée à partir de deux cerveaux de souris (3) (n^{os} 89 et 93 au 140^e passage) inoculées le 29 octobre 1932 et sacrifiées respectivement les 2 et 4 novembre 1932. Les cerveaux sont conservés à — 12° C. depuis le moment où ils ont été prélevés aseptiquement sur les souris paralysées jusqu'au moment où ils ont été broyés avec 1 cm³ de sérum de lapin et 8 cm³ d'eau physiologique (à 7,5 de NaCl par litre). Des émulsions au 1/100^e et au 1/1000^e sont faites par dilutions successives à partir de cette solution-mère au 1/10^e.

Contrôles. — a) Le sang des deux *Macacus rhesus* neufs a été contrôlé dans une expérience précédente par la méthode habituelle de séro-protection et n'a montré aucune propriété neutralisante vis-à-vis du virus-souris.

b) Avec la dilution au 1/100^e nous inoculons par voie intra-cérébrale 7 souris dont 6 succombent dans les délais habituels.

Les singes sont donc réceptifs à la fièvre jaune et le virus normalement virulent à son 141^e passage sur souris blanche.

II

Recherches du virus de souris dans la circulation
des *Macacus rhesus*.

Dès le lendemain (9, IX) à 10 h. du matin, soit 19 h. après la vaccination, les 2 *M. rhesus* sont saignés à l'oreille par piqure. La solution suivante est préparée :

Sang de <i>M. rhesus</i>	1 cm ³ environ
Sérum de lapin pur	4 cm ³
Eau physiologique	2 cm ³

Les souris, inoculées par voie intracérébrale, meurent dans la proportion de 4 souris sur 17 pour le *rhesus* 203 et 3 souris sur 14 pour le *rhesus* 204, mais tardivement, les 12^e, 13^e et 17^e jours.

La moitié des souris inoculées avec le sang prélevé les 2^e, 7^e et 12^e jours meurent en présentant des paralysies typiques.

Les souris survivantes, réinoculées un mois plus tard avec un virus de souris à 1/100^e, ont toutes succombé dans les délais ordinaires.

Faute de personnel nous n'avons pu procéder à des vérifications de contrôle en faisant passer le virus du cerveau des souris paralysées à d'autres souris.

Nous avons, par association des méthodes de MAX THEILER et de SAWYER, procédé à des surinfections en combinant la voie cérébrale et la voie péritonéale. Les résultats sont absolument comparables.

Il est donc à peu près certain que le virus de souris (souche ancienne) circule dans le sang des *M. rhesus* jusqu'au 12^e jour et peut-être au delà. Nous n'avons pu prolonger les vérifications faute de matériel.

III

Essais de transmission à *Aedes argenteus*.A. — ESSAI D'INFECTION DES *A. argenteus*
PAR *M. rhesus* VACCINÉ

Le 9 novembre 1932, soit 19 h. après la vaccination, le *Macacus rhesus* 203 est piqué par une vingtaine de femelles d'*Aedes argenteus* provenant d'œufs envoyés par le docteur CONSTANT MATHIS, Directeur de l'Institut Pasteur de Dakar. A partir de ce moment

l'élevage est remis à 28° C. et les insectes sont maniés avec les précautions habituelles pour les élevages infectés par du virus de singe.

B. — ESSAI D'INFECTION DE *M. rhesus*
PAR DES *A. argenteus* INFECTÉS

Deux *Macacus rhesus*, les 199 (mâle pesant 3 kg.) et 200 (femelle pesant 2 kg. 800), vérifiés neufs, sont piqués par les moustiques infectés, respectivement le 16^e et le 21^e jours après le repas infectant.

Contrôles. — a) La température rectale des singes prise quotidiennement ne montre rien de particulier.

b) Le sang du *rhesus* 199, vérifié par séro-protection 40 jours plus tard, ne révèle aucune propriété neutralisante. Le *rhesus* 200 très amaigri n'a pu être saigné.

C. — ESSAI D'INFECTION DE *M. rhesus* PAR INOCULATION
DES CORPS BROYÉS DE FEMELLES D'*A. argenteus* INFECTÉES

Le 7 décembre 1932, soit un mois après le premier repas infectant, les *Aedes argenteus* sont chloroformés. Nous retrouvons 13 cadavres de femelles en mauvais état et 18 femelles en bon état. Ces dernières, lavées plusieurs fois dans de l'eau physiologique, sont ensuite broyées à sec dans un mortier, puis émulsionnées avec 12 cm³ d'une solution constituée en parties égales de sérum de lapin pur et d'eau physiologique.

Les deux *Macacus rhesus*, 208 et 209, vérifiés neufs, reçoivent respectivement dans la cavité coelomique 2 cm³ de l'émulsion précédente.

Ces deux *rhesus* n'ont pas présenté la moindre élévation de température, et un mois plus tard leur sérum ne présente aucune propriété neutralisante.

Sur les 18 souris inoculées avec la même émulsion, une seule succombe le 7^e jour, mais sans aucun symptôme de paralysie.

CONCLUSIONS

Dans les expériences relatées ci-dessus, le virus de souris, à son 140^e passage, a circulé dans le sang périphérique du *Macacus rhesus* (2 sujets) de la 19^e h. au 12^e jour après la vaccination. Le manque de matériel et de personnel ne nous a pas permis de pousser nos investigations au delà de ces limites.

Dans les expériences relatives aux *A. argentens*, le virus n'a pas déterminé d'infection apparente décelable ni par piqure, ni par injection.

Nous tenons ici à remercier M. le Professeur ROUBAUD et son assistant M. GASCHEN, qui nous ont rendu possible la réalisation des expériences avec *P. A. argentens* à l'Insectarium de l'Institut Pasteur.

Mission d'études de la fièvre jaune à l'Institut Pasteur de Dakar.
Laboratoires des Professeurs A. PETTIT et E. ROUBAUD,
à l'Institut Pasteur de Paris.

BIBLIOGRAPHIE

1. A. W. SELLARDS et LAIGRET. — *C. R. Acad. Sc.*, t. CXCIV, 1932, p. 1609. — Immunisation de l'homme contre la fièvre jaune par l'inoculation du virus de souris. *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, t. XXI, f. 2, décembre 1932, pp. 229-238.
2. G. STEFANOPOULO. — Sur le virus amaril d'origine murine inoculé à *Macacus rhesus*. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXV, séance du 12 octobre 1932, f. 8.
3. MAURICE MATHIS, G. MARTIN-CHARPENEL et G. KOLOCHINE. — Adaptation du virus amaril à la souris blanche. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXV, séance du 10 février 1932, f. 2 et 6.
4. NELSON C. DAVIS, WRAY LLOYD, MARTIN-FROBISHER JUN. *The Journal of Experimental Medicine*, t. LVI, n° 6, décembre 1932.

Discussion.

M. MARCHOUX. — Je suis très intéressé par l'expérience que vient de rapporter M. MATHIS mais je dois déclarer qu'elle ne suffit pas à me convaincre. Il doit y avoir des circonstances dans lesquelles des *Aedes* peuvent s'infecter. Dans le cas particulier, puisque le virus circulait avec le sang il devait pénétrer chez l'insecte, mais s'y trouver tellement affaibli que la transmission de la maladie n'était plus possible. Il pourrait se rencontrer des circonstances où il en serait autrement. La question n'est pas résolue. L'expérimentation de M. MATHIS aurait dû la conduire à inoculer les cadavres de *Stégomyias* à des souris. S'il y a atténuation, cette atténuation pourrait avoir un intérêt au point de vue des conditions épidémiologiques de la fièvre jaune.

M. MATHIS. — Des moustiques broyés ont été inoculés à dix-huit souris; une seule est morte, le septième jour, mais sans présenter aucun symptôme qui puisse permettre de dire qu'elle est morte de fièvre jaune. Peut-être avons-nous manqué le moment où

Bull. Soc. Path. Ex., n° 2, 1933. 21

le virus était actif. Pourtant le virus était bien présent dans la circulation du singe sur lequel les moustiques s'étaient nourris. Toute une série d'expériences reste à continuer avant de pouvoir envisager une conclusion.

M. STEFANOPOULO. — Les Américains dont le travail vient de paraître ont obtenu dans les mêmes conditions deux cas de transmission positive. Cette difficulté de transmettre le virus par les *Stégomyias* dans le laboratoire est surtout grande à Paris. Nous avons entrepris dès 1928, avec M. ROUBAUD, des passages; nous n'avons pas toujours réussi, même avec le virus ordinaire, actif, de la fièvre jaune. Ce sont probablement les conditions météorologiques qui jouent et qui ne sont pas les mêmes qu'à la colonie. Nous avons constaté que le virus s'atténuait dans l'organisme des *Stégomyias* à Paris, à tel point que des cinq cas de transmission réussie, un seul fut mortel. A noter que les Américains ont obtenu non pas une transmission simple, mais la mort par encéphalite.

M. ROUBAUD. — C'est ce que je voulais dire, le danger de cette expérience avec le virus atténué et sur souris, c'est la transmission neurotrope avec encéphalite. Les auteurs américains ont obtenu deux cas positifs dans des expériences de souris à singe.

M. MATHIS. — Dans leur dernier travail MM. SELLARDS et LAIGRET après avoir cru à la possibilité de la vaccination humaine se sont rétractés d'une façon assez nette. Ils disent : « Nous ne pouvons pas encore envisager la vaccination et nous nous proposons de publier des cas de vaccination où les résultats sont beaucoup moins favorables ».

M. ROUBAUD. — Ces expériences de transmission de virus murin par le *stégomyia* sont beaucoup plus difficiles qu'on ne se le figure communément au premier abord parce qu'on n'a aucune indication pour savoir que le virus est en potentiel suffisant dans le sang des singes inoculés. MATHIS l'a vu apparaître en quantité abondante seulement vers le douzième jour, d'autres fois c'est dans les premières 24 h.; on ne sait jamais à quel moment il faut faire piquer les moustiques. Il faut réaliser un grand nombre d'expériences pour arriver à un résultat faible.

M. BRUMPT. — M. MATHIS, dans son expérience a fait piquer un singe le 19^e jour? Pourquoi ne l'a-t-il pas fait piquer huit jours de suite? Les *stégomyias* sont très voraces.

M. MATHIS. — Nous avons deux singes ; les vingt femelles se sont gorgées sur le premier. Nous avons apporté le second singe, mais aucun moustique, malgré une demi-heure d'expérimentation, ne l'a piqué.

M. BRUMPT. — Vos vingt femelles moustiques, qui ont piqué ont pris du virus ou n'en ont pas pris ; nous ne savons pas la quantité qui circulait dans le sang du singe, mais si vous les aviez remplacées, je ne dis pas le lendemain mais le surlendemain, quand le sang était bien digéré, puisque, d'après vous le virus dure pendant dix jours, les moustiques auraient eu plus de chances de prendre le virus. C'est ce qu'on fait pour le paludisme : on a plus de chance d'infecter des anophèles avec six repas qu'avec un seul.

M. MATHIS. — Mes expériences ont été interrompues par la maladie de M. ROUBAUD.

Séance de Travail du jeudi 9 février (après-midi).

*Fièvres exanthématiques et maladies exotiques
à éruptions cutanées*

PRÉSIDENCE DE M. BRUMPT, PRÉSIDENT

Unité ou pluralité des Typhus (1),

*(Rapport introductif),*Par le Professeur CH. NICOLLE,
Professeur au Collège de France,
Directeur de l'Institut Pasteur de Tunis.

A l'exemple de leurs agents pathogènes, les maladies infectieuses ne se présentent pas sous formes isolées. Elles constituent des groupements auxquels on peut donner le nom de familles, à condition de n'attacher aucune signification précise à ce terme.

De telles familles, il en est de riches et de pauvres. Il en est de cohérentes; d'autres que l'on pourrait dire lâches ou dispersées. Dans certaines, un lien plus intime rapproche des types, cependant différents. La parenté de certains de ces types peut être assez forte pour qu'on hésite à les séparer les uns des autres.

L'une des familles pathologiques les plus riches est celle des *Fièvres exanthématiques* dont le type le plus représentatif est le Typhus de l'Ancien Monde ou Typhus historique.

Plusieurs caractères communs unissent les différentes maladies de cette famille naturelle : toutes se présentent sous forme de fièvres, accompagnées de symptômes nerveux, en général accentués, et d'une éruption érythémateuse, caractérisée par des tâches lenticulaires. Les agents pathogènes de ces fièvres sont de très petites bactéries appartenant à un même type morphologique et auxquelles on donne le nom de *Rickettsia*. Le sang des malades et celui des convalescents de ces fièvres jouissent de la propriété d'agglutiner les cultures de certaines bactéries du groupe des *B. pro-*

(1) M. CH. NICOLLE, souffrant, n'a pu présenter lui-même son rapport. Un télégramme de sympathie lui est adressé par l'Assemblée.

teus. Enfin, ces diverses maladies sont toutes transmises, dans la nature, par des invertébrés (acariens ou insectes).

Dans ce groupe général, on peut admettre l'existence d'un groupe particulier, plus cohérent, celui des *Typhus*, lequel comprend, au moins, deux maladies, le *Typhus historique* et le ou les *Typhus murins*.

Les caractères communs aux typhus et qui les distinguent, en même temps, des autres fièvres exanthématiques sont : la communauté des antigènes préventifs (les virus des divers typhus vaccinent les uns contre les autres) et celle d'antigènes agglutinants pour les cultures d'un *B. proteus* particulier, le X_{19} . A ces caractères primordiaux s'en ajoutent d'autres de la valeur desquels nous aurons précisément à discuter.

Nous éliminerons donc de notre sujet les fièvres exanthématiques auxquelles manque la communauté d'antigènes signalée : la Fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, la Fièvre fluviale du Japon et la Fièvre boutonneuse. A côté de ces maladies bien classées, il en est d'autres moins exactement connues et que nous chercherons de cataloguer en terminant.

On excusera l'absence de bibliographie et le peu de noms d'auteurs que je citerai dans ce rapport. Je dois supposer que la question est, à ce point de vue, connue de ceux qu'intéresse le problème de l'unité ou de la pluralité des typhus. C'est de ce problème seul, en effet, que je m'occuperai.

Il semble que, quand des microbes ou des virus présentent une communauté d'antigènes préventifs et agglutinants, ces microbes et ces virus doivent être considérés comme appartenant à une même espèce et, par conséquent, que les infections qu'ils déterminent se confondent en une même maladie.

Cette opinion que l'on tenait autrefois pour classique ne me paraît plus soutenable aujourd'hui. La question que nous nous posons au sujet des typhus s'est posée, elle se pose pour un certain nombre d'autres maladies infectieuses. En particulier, les brucelloses, les fièvres récurrentes nous offrent des exemples tous pareils. Examinons-les un moment. De ce bref arrêt, nous tirerons des données instructives pour notre sujet.

La famille des brucelloses comprend des maladies animales voisines qui, toutes, s'accompagnent ou peuvent s'accompagner d'avortement et sévir sous forme d'épizooties sur les espèces qu'elles frappent : chèvres, bovidés, suidés. Elles peuvent se communiquer de ces animaux aux hommes et leur donner des infections voisines les unes des autres, les fièvres ondulantes.

S'agit-il dans l'ensemble d'une même infection ou d'infections

distinctes? Pour juger de la question, la clinique se montre à elle seule impuissante; elle ne l'est pas, à vrai dire, entièrement. La fièvre ondulante caprine offre, chez l'homme, une gravité commune que ne présentent pas d'ordinaire les autres brucelloses. Les symptômes ne sont point non plus tout à fait les mêmes chez les animaux atteints de chacune de ces fièvres abortives. Toutefois, l'opinion que l'on peut se faire par la clinique, dans un cas isolé, est incertaine. La notion d'origine peut servir davantage, en particulier dans les pays où la maladie sévit avec fréquence, surtout lorsqu'il s'agit de la maladie caprine. Mais, là encore, des faits récents, comme ceux apportés par BALOZET et REYNAL en Tunisie, montrent que le facteur chèvre n'est pas le seul dont on puisse tenir compte. Ajoutons que chacun des agents pathogènes peut passer d'une espèce animale à l'autre et que, dans ces cas, par là-même, la notion d'origine première devient discutable. D'autre part, l'étude des propriétés des diverses *Brucella* et de leurs antigènes se montre incapable de marquer une différence valable.

Restent les réactions biochimiques d'HUDDLESON. Elles méritent toute notre attention; mais, outre qu'elles souffrent des exceptions, il nous paraît difficile d'admettre qu'une réaction d'ordre chimique puisse posséder une valeur spécifique quand les réactions antigéniques y font défaut.

Notre opinion est que les fièvres ondulantes sont multiples. La notion d'origine, quand elle est indiscutable, nous l'indique; nous avons des raisons cliniques d'admettre la valeur de cette indication et, cependant, il est bien des cas dans lesquels il nous paraît difficile de conclure.

L'examen des brucelloses nous fournit donc l'exemple d'une famille pathologique et d'une famille de microbes en voie de divergence évidente et, cependant, ces divergences ne sont pas telles que l'individualité des maladies et des agents pathogènes soit telle que leur individualisation s'impose dans tous les cas.

C'est à une conclusion inverse qu'amène l'étude des fièvres récurrentes et de leurs agents, les spirochètes.

Laissons de côté la fièvre récurrente mondiale, transmise par les poux et qui, par ses caractères cliniques, son mode de transmission et les propriétés pathogènes de son virus, témoigne d'une individualité, au moins de groupe.

Les fièvres récurrentes transmises par les tiques forment un groupe assez cohérent au point de vue clinique. S'il en est de graves comme la fièvre de l'Afrique centrale et de bénignes comme la récurrente hispano-africaine, l'allure générale de toutes ces fièvres est la même. Seules, la notion du lieu géographique et la connaissance de l'espèce à laquelle l'ornithodore vecteur appartient per-

mettent une classification entre elles. Par leurs symptômes, elles sont tout à fait voisines et, pratiquement, indistinguables les unes des autres. D'autre part, nos recherches ont montré que n'importe quel ornithodore peut transmettre n'importe quel spirochète récurrent du groupe et que, dans tous les cas, le mécanisme de la transmission du spirochète par la tique est le même. Donc, confusion clinique à peu près complète si la notion géographique manque.

A cette confusion clinique, s'oppose au contraire l'individualité des spirochètes responsables. Tout d'abord, on peut les classer en groupes d'après leurs propriétés pathogènes. Il y a le groupe *duttoni*, le groupe *hispanicum*, etc.

Examinés au point de vue antigénique, les membres de ces groupes ne montrent aucune cohérence. Pouvoirs préventifs, lytiques, agglutinants sont différents pour chaque échantillon dans un même groupe. Cette spécificité individuelle ne permet pas la classification en espèces. Au contraire des *Brucella* qu'on ne parvient que difficilement à séparer les unes des autres, les spirochètes récurrents se séparent en autant de types particuliers qu'il se trouve d'exemplaires étudiés.

L'étude des typhus et de leurs virus va nous montrer une position intermédiaire entre celles des brucelloses et des *Brucella*, d'une part, celle des fièvres récurrentes à tiques et de leurs spirochètes, de l'autre.

Nous avons dit que la communauté des antigènes préventifs et agglutinants rapprochait les typhus et tendait à les confondre, en confondant leurs agents pathogènes. Examinons à présent les autres caractères qui peuvent aider à rapprocher ou à éloigner à la fois les maladies typhiques et leurs virus.

Tout d'abord *les symptômes et l'évolution clinique*.

Dans les cas bien tranchés, le typhus historique montre une gravité infiniment plus grande, les signes nerveux y sont bien plus marqués; la convalescence, lorsque le malade guérit, est difficile, longue, non exempte de sévères complications.

Le typhus murin, dans les cas ordinaires, offre une bénignité relative, si généralement admise que le nom de typhus bénin lui a été donné. Les symptômes nerveux sont de moindre intensité, la convalescence est rapide. Au contraire, l'éruption se montre constituée par des éléments plus nombreux; en outre, elle s'étend à la paume des mains et à la plante des pieds. Ajoutons que les hémorragies s'y rencontrent avec une certaine fréquence, en particulier les épistaxis, tandis qu'elles font défaut dans le typhus historique.

Donc, dans les cas tranchés, la distinction paraît possible. Il n'y

a point que de ces cas. Le typhus historique présente parfois des formes atténuées, bénignes, chez les indigènes des régions communément frappées, chez tous les enfants. D'autre part, le typhus dit bénin peut acquérir une gravité plus grande lorsqu'il revêt le caractère épidémique, ainsi que cela se passe parfois au Mexique. Il est vrai qu'on peut admettre, dans ces cas, et nous y reviendrons, que les grandes épidémies mexicaines sont dues au typhus historique et qu'il y a, par conséquent, dans certains pays, coexistence des deux typhus. Cette considération n'est pas pour faciliter, tout d'abord, la clarté du problème.

L'étude de *la maladie expérimentale* chez les animaux de laboratoire nous sera d'un plus grand secours que la clinique. Elle montre des différences indiscutables dans l'action des virus.

Laissons de côté les singes inférieurs, moins sensibles que l'homme, mais qui témoignent, comme lui, d'une sensibilité plus grande au virus historique qu'au virus murin. Laissons aussi de côté certains autres animaux dont la sensibilité n'est pas très forte. Envisageons les espèces vraiment intéressantes au point de vue de leurs réactions, le cobaye et le rat, même la souris.

Depuis la constatation que j'ai faite de sa sensibilité au virus typhique, *le cobaye* est considéré, dans les laboratoires, comme l'animal réactif de ce virus. Il en est, en outre, l'animal d'entretien. Rien de surprenant, par conséquent, dans l'emploi qu'on a fait de lui pour l'étude comparative des divers virus exanthématiques.

Une première remarque s'impose à la fois parce qu'elle est très utile et parce qu'elle n'a pas été formulée, aussi clairement du moins que je vais le faire. Les divers laboratoires n'emploient pas les mêmes produits virulents dans leurs recherches. Je laisse de côté le sang, utilisé en général pour le premier passage de l'homme au cobaye, peu employé pour les passages suivants. Je laisse de côté aussi les produits en provenance des invertébrés, infectés naturellement ou expérimentalement; leur emploi répond à des recherches particulières. Les produits, utilisés par la plupart des expérimentateurs, sont ou bien *le cerveau* ou bien *l'exsudat des tuniques vaginales*. Le cerveau a été employé, à mon exemple, et demeure employé dans tous les laboratoires de l'Ancien Monde. L'exsudat péritonéal est d'usage général depuis les travaux de MOOSER, dans les laboratoires d'Amérique. MOOSER lui a donné la préférence en raison de la réaction scrotale, signalée par NEILL, et qui a paru caractéristique du virus américain. Il lui a trouvé ensuite, à coup sûr, une plus grande commodité.

Il a fallu que des laboratoires, comme le nôtre, manient les deux types de virus et emploient l'une ou l'autre méthode d'inoculation

pour que l'on s'aperçoive que bien des différences signalées résultent précisément de l'utilisation exclusive de l'une ou l'autre des méthodes.

Lorsque l'on fait emploi, avec le virus historique, du cerveau d'un animal infecté et qu'on pratique l'inoculation par voie péritonéale, on observe, chez le cobaye, la maladie fébrile que j'ai décrite et qui, après un certain nombre de passages, revêt une physionomie à peu près constante : incubation 7 à 10 jours ; jamais ou presque jamais inférieure à 5 jours. Fièvre au-dessus de 40°, d'une durée de 6 à 10 jours. On n'observe, d'ordinaire, aucun autre symptôme sauf l'avortement au 2^e jour de la fièvre chez les femelles pleines. La réaction scrotale est insensible ; les tuniques vaginales sont à peine congestionnées ; il n'y a pas d'exsudat et la présence des cellules de MOOSER y est tout à fait exceptionnelle ; les *Rickettsia* isolées y sont mêmes rares, difficiles à reconnaître.

Avec le virus murin du Mexique, emprunté à la tunique vaginale de cobayes ou de rats infectés et inoculé par voie péritonéale, on infecte tout aussi aisément le cobaye. L'incubation est toujours brève ; elle peut ne pas excéder 48 h. Au bout de ce temps, se déclare une fièvre de durée variable, plus courte d'ordinaire que dans le cas du virus historique. L'avortement se produit de même chez les femelles pleines. La grande différence avec l'infection du cobaye par le virus historique est l'importance de la réaction scrotale. Elle est à peu près constante (en opérant, bien entendu, dans les mêmes conditions), elle est forte. Les tuniques vaginales sont très congestionnées, elles contiennent un exsudat important, souvent hémorragique. Dans cet exsudat, les *Rickettsia* sont très abondantes et l'on trouve des cellules de MOOSER nombreuses à la surface de l'endothélium vagino-péritonéal.

Si, au lieu de la tunique vaginale, nous employons, pour les passages du virus murin, le cerveau des animaux infectés, le cobaye s'infecte régulièrement aux premiers passages et, aux premiers passages, il témoigne sensiblement des mêmes symptômes que le cobaye inoculé du même virus avec l'exsudat de la tunique vaginale : incubation brève, fièvre, réaction scrotale, exsudat vaginal abondant, *Rickettsia* nombreuses, cellules de MOOSER. Mais, après quelques passages, cet ensemble de symptômes ne se conserve pas. La réaction scrotale devient inconstante, de moindre importance, puis elle disparaît.

L'examen des tuniques vaginales montre un exsudat peu abondant, non hémorragique, avec *Rickettsia* rares, peu ou pas de corps de MOOSER. C'est l'aspect des vaginales du cobaye, inoculé avec le cerveau des animaux infectés du virus historique. L'incubation devient en même temps variable ; tantôt courte, tantôt d'une durée

égale à celle du typhus historique, tantôt et finalement plus longue. La fièvre, d'abord de dessin classique, devient moins nette, irrégulière, souvent difficile à interpréter.

Alors que les passages de virus historique, pratiqués avec le cerveau, se font régulièrement, sans qu'on observe pour ainsi dire jamais d'infections inapparentes, les passages de cerveaux du virus murin donnent des infections sans fièvre de plus en plus fréquentes et, bientôt, des non-infections. L'activité du virus s'épuise et, si l'on n'a pas recours à des moyens de secours (emploi de l'exsudat vaginal, passages par rat), le virus se perd.

Sur trois virus murins que nous avons étudiés, deux d'origine mexicaine n'ont pu tenir indéfiniment sur le cobaye en employant le cerveau comme produit virulent pour les passages, un seul, d'origine toulonnaise, s'est entretenu par la méthode qui réussit si bien pour le virus historique, sans toutefois, après un an, offrir des infections constamment régulières. Il montre des incubations plus variables, des fièvres souvent abortives, un nombre plus grand d'infections inapparentes. Néanmoins, il paraît en somme s'adapter.

Nous n'avons qu'une pratique personnelle assez médiocre de l'emploi de l'exsudat de la tunique vaginale pour l'entretien du virus historique chez le cobaye. Des expériences des auteurs américains et des nôtres, il résulte que le virus, emprunté à la vaginale, détermine plus de réactions scrotales que le cerveau, que l'incubation se raccourcit et que l'infection expérimentale semble se rapprocher de celle que détermine le virus murin, inoculé de même manière.

Une différence sensible se montre entre les deux virus, inoculés au cobaye dans les mêmes conditions. C'est que, tandis que le virus historique se montre capable d'une culture abondante dans la tunique vaginale, ce qui est assez naturel puisque l'inoculation est pratiquée dans la cavité péritonéale avec laquelle la vaginale communique, le virus murin se développe difficilement dans le cerveau. Au point de vue de la durée de la conservation des virus dans le cerveau du cobaye, il n'y a pas de différence appréciable.

Le cobaye est un intrus dans la question des typhus. Son emploi y est d'ordre uniquement technique, par conséquent artificiel. Le rat, au contraire, joue un rôle actif, dans l'histoire de certains typhus tout au moins. L'intérêt qui s'attache à la manière dont le rat se comporte vis-à-vis des divers virus typhiques est donc grand et les observations que l'on peut faire de sa sensibilité ont une signification singulièrement importante pour la question qui nous occupe.

De la maladie naturelle du rat, nous ne savons pas grand'chose. Si l'on a rencontré déjà d'assez nombreux rats atteints du typhus

murin, il ne semble pas qu'on ait relevé sur eux des symptômes ; la mortalité de la maladie naturelle ne nous est pas connue. La durée de conservation dans les centres nerveux doit être assez longue puisque le virus est trouvé chez le rat assez communément. D'autre part, on n'a point découvert, jusqu'à présent, de rats infectés d'un virus présentant indiscutablement les caractères de celui de l'Ancien Monde.

Chez le rat blanc, inoculé avec le virus murin, que le produit qu'on injecte soit le cerveau ou bien de l'exsudat de la vaginale, l'animal présente une fièvre à courte incubation. En employant le cerveau, nous avons noté une mortalité assez forte aux premiers passages et, chez le mâle, une tuméfaction scrotale. Ce deuxième caractère s'est effacé à la suite des passages par cobayes et la fièvre a cessé d'être constante. Par emploi de l'exsudat de la vaginale, les auteurs américains ont observé une réaction scrotale habituelle, bien que d'intensité variable ; ils ne paraissent pas s'être intéressés, en général, à la prise de la température.

L'inoculation de virus historique, qu'il s'agisse du cerveau ou de l'exsudat de la vaginale, donne au rat une infection constante, constamment inapparente, jamais mortelle.

Il y a donc, dans l'action des deux virus sur le rat, une différence importante et qui cadre bien avec le rôle de réservoir que joue le rat dans la conservation du virus murin, tandis que nous n'avons aucun motif de croire qu'il joue ce même rôle par rapport au virus historique. Les arguments que l'on pourrait mettre en avant pour le proposer sont uniquement d'ordre expérimental, donc artificiel. Nous reviendrons plus loin sur leur portée.

Une autre différence importante, dans la façon dont les deux virus se comportent vis-à-vis des rats, est la durée inégale de la persistance de ces virus dans le cerveau des animaux inoculés. Dans le cas du virus historique, cette conservation n'excède pas quelques jours ; on peut même dire qu'elle ne dépasse pas sensiblement la chute de la fièvre des cobayes témoins. Avec les virus murins que nous avons étudiés, nous avons noté des conservations longues, jusqu'aux 50^e et 60^e jours après la chute de la température des cobayes témoins, 58^e et 68^e jours de l'inoculation. Ces constatations indiquent clairement que le typhus murin du rat est une maladie naturelle de l'espèce, maladie sévère, durable ; tandis que l'infection que présente le rat, inoculé du virus historique, n'est qu'une maladie insignifiante, inapparente, fugace, purement expérimentale et, comme nous l'avons dit, artificielle.

Il est probable que, dans la nature, la *souris grise*, vivant dans les mêmes conditions que les rats, doit être atteinte de typhus

murin. Cependant, jusqu'à présent, on ne connaît pas de cas d'infection typhique naturelle chez elle. Vis-à-vis de l'inoculation expérimentale des deux virus, la *souris blanche* se comporte sensiblement de la même manière que le rat. J'avais constaté autrefois que, comme lui, elle s'infectait sous forme inapparente par suite de l'inoculation du virus historique et qu'il était difficile de conserver ce virus sur souris par passages. Dans une série de recherches, encore inédites, pratiquées à l'Institut Pasteur de Tunis, J. LAIGRET et J. JADIN ont constaté que la souris blanche réagissait au virus murin de Mexico par une affection inapparente, qu'il était possible de pratiquer sur elle des passages (16 réalisés par inoculation de cerveau dans le péritoine, 4 par inoculation de cerveau dans cerveau) et que le cerveau des souris inoculées était encore virulent le 40^e jour de l'inoculation.

Opérant de même, en employant le virus historique, LAIGRET et JADIN n'ont pu réussir qu'un passage avec le cerveau, inoculé par voie péritonéale, et deux avec le cerveau, inoculé dans le cerveau. Ils n'ont pas observé, dans le cerveau de la souris, de conservation de ce virus plus longue que 10 jours. En opposition avec cette constatation est celle de P. LÉPINE qui, opérant de la même manière et avec notre propre virus, a observé une conservation de 64 jours. S'il n'y a pas eu confusion, il s'agit, dans ce cas, d'une conservation de durée tout à fait anormale.

Quoi qu'il en soit de ce détail, si nous laissons de côté la souris, l'étude expérimentale nous montre des différences nettes dans le pouvoir pathogène des virus typhiques sur le cobaye et sur le rat.

Il n'est pas que l'homme et les animaux de laboratoire à présenter un intérêt dans la façon dont ils se comportent vis-à-vis des virus typhiques, les invertébrés, agents naturels de leur transmission, doivent être également considérés dans la question.

On sait la façon dont le *pou* réagit vis-à-vis du virus du typhus historique. Pénétrées avec le sang des malades dans la cavité digestive de l'insecte, les *Rickettsia* s'y multiplient; bientôt, elles envahissent les cellules intestinales et y prolifèrent à tel point que ces cellules, bourrées de bactéries, éclatent et que leurs débris, mêlés aux *Rickettsia* redevenues libres, encombrant la cavité digestive. L'infection du pou par les *Rickettsia* est grave pour le pou et, le plus souvent, mortelle. Les faits se passent sensiblement de même manière avec le virus murin. Cependant, celui-ci se montre plus agressif et tue constamment le pou. WEIGL a suivi de très près l'infection du pou, inoculé par voie anale avec chacun des deux virus. Il a noté que l'infection est plus rapide et plus rapidement mortelle avec le virus murin. Alors que la mortalité des poux,

inoculés du virus historique, ne commence qu'à partir du 6^e jour, elle débute, avec le virus mexicain, dès le 3^e jour et elle est totale au 6^e. Ce comportement différent témoigne d'une différence de sensibilité du pou vis-à-vis des deux virus.

Une même différence ne se rencontre pas avec *les puces*, en particulier avec *Xenopsylla cheopis* qui a été surtout étudiée à ce point de vue. Cette puce s'infecte par les deux virus; il y a bien multiplication plus forte du virus murin, mais la conservation des deux virus, chez la puce, est sensiblement de même durée.

Donc, du côté des invertébrés transmetteurs, différence nette dans la maladie du pou, maladie grave; peu de différence dans celle de la puce, maladie toujours bien supportée.

Des *faits épidémiologiques* différents découlent des facteurs pathologiques que nous venons de relever.

Le typhus historique procède par épidémies, parfois limitées, souvent étendues; on n'en connaît point de cas solitaires. Les typhus murins sont essentiellement endémiques, non contagieux. Le caractère épidémique du premier de ces typhus s'explique par son agent de transmission, le pou, qui passe aisément d'homme à homme et, dans les populations misérables, se rencontre sur tous les gens. Il n'est pas impossible que la maladie puisse frapper le rat, puisque, sous forme inapparente, le rat y est expérimentalement sensible et qu'elle puisse passer du rat à l'homme par les puces puisque, comme l'a montré, le premier, MOOSER, les puces peuvent transmettre le virus historique. Le peu d'intensité de la maladie chez le rat, sa brève durée, le temps court pendant lequel la virulence se conserve sur cet animal limitent le danger. D'autre part, si la puce du rat peut aisément piquer l'homme, à condition qu'il y ait contact entre le rongeur et l'humain, le retour de l'infection de l'homme au rat est plus malaisé; il est cependant possible à titre exceptionnel. Ce qui contribue à prouver le peu d'importance du rat et des puces dans la transmission du typhus historique, c'est la facilité avec laquelle les épidémies de ce typhus cessent par l'application des mesures, dirigées uniquement contre les poux. En l'absence de poux, le typhus historique ne saurait s'étendre, le nombre des puces fût-il effroyable. Dès le début de mes études sur ce typhus, j'avais été frappé par le fait que, dans les mines de phosphates du sud-tunisien où j'observais des épidémies étendues, les cas de typhus se rencontraient exclusivement chez les ouvriers indigènes, porteurs de poux, tandis que, travaillant à leur côté dans les galeries où les puces pullulent, piqués par elles journellement et abondamment, les ouvriers, contremaîtres et ingénieurs européens, indemnes de poux, ne présentaient aucun cas de typhus.

Pratiquement, dans l'Afrique Mineure, il est impossible à un Européen qui visite les intérieurs indigènes d'éviter la piqure et l'envahissement par les puces (à Djerba, durant plus de la moitié de l'année, les Européens portent et transportent des puces ; il n'est chambre, lit, où elles fassent défaut), le civilisé ne prend le typhus que s'il prend des poux. Possible au titre expérimental, le rôle du rat et des puces dans la transmission du typhus historique est donc un rôle hypothétique en pratique, tout au plus exceptionnel, sans doute purement théorique.

Si le typhus historique nous paraît une maladie liée à l'homme et transmise d'homme à homme par le pou, sans intervention probable du rat et des puces, le typhus murin est une maladie du rat, transmise de rat à rat à la fois par le pou de rats, *Polyplax spinulosum*, et par des puces très nombreuses, *Xenopsylla cheopis*, *Ceratophyllus fasciatus*, *Ctenocephalus canis*, *Ctenocephalus felis* ; transmissible du rat à l'homme, non par le pou de rat qui ne nous pique pas, mais par toutes les puces que je viens de citer, et à la liste desquelles manque, à ma connaissance, notre puce, *Pulex irritans*. En outre, on sait, depuis MOOSER, que le virus murin s'adapte aisément au pou et qu'il détermine, chez lui, l'infection rapidement mortelle qui a été si bien suivie dans ses détails par WEIGL.

Ces faits expérimentaux expliquent le comportement du typhus murin vis-à-vis des individus et des agglomérations humaines. Maladie naturelle du rat et non de l'homme, il est endémique chez les rongeurs dans certaines régions et dans certains locaux fermés où l'infection peut se conserver sans tendance à se répandre à l'extérieur, telles les cales des navires. Il ne frappe qu'à titre accidentel l'homme. Il faut que l'homme se trouve en contact avec un nid de rats. A ce point de vue, les conditions dans lesquelles l'homme contracte le typhus murin ne sont pas sans analogie avec celles où il prend la peste. Cependant, il est, entre ces conditions, une différence. La peste du rat est une maladie grave, souvent mortelle, et les puces fuient l'animal moribond ; le danger de contamination par elles est donc extrême lorsque l'homme se trouve au contact d'un rat pesteux, vivant ou mort. Le typhus murin rend le rat malade, mais sans le tuer sans doute ; les puces n'ont donc guère de raison de passer à l'homme. Il faut, pour qu'elles le piquent, un contact intime, prolongé. A plus forte raison, les puces n'auraient nulle tendance à quitter un rat atteint du typhus historique, s'il s'en trouvait un, puisque l'infection par ce virus ne rend pas le rat malade et que les puces du rat préférèrent le rat à l'homme.

Le typhus murin sera donc, chez l'homme, une maladie rare, endémique, sévissant d'ordinaire sur des individus isolés ou bien appartenant à un groupe bien lié. Pour qu'il prenne une extension plus grande, il est nécessaire qu'il rencontre le pou.

Il le rencontre dans les populations malpropres de certains pays. Telle est l'origine des épidémies du Mexique, de certaines du moins, peut-être pas de toutes, peut-être pas de la plupart. C'est qu'une considération importante vient ici brider le rôle du pou, la gravité de son infection par le virus murin, la mortalité rapide et totale des poux, porteurs de ce virus. Dans les pays chauds, cette activité du virus pour les pédiculidés, en les détruisant rapidement, gêne à coup sûr le développement et l'extension des épidémies. Il est un fait digne de remarque, c'est que le typhus est inconnu dans les régions les plus chaudes du Mexique, celles de la côte et au Yucatan qui est un bas plateau, humide et torride.

Dans ces conditions, on peut se demander si les deux typhus ne coexistent pas dans certains pays comme le Mexique. Il paraît difficile d'admettre que les Espagnols n'aient pas importé le typhus historique, maladie commune en Espagne à la Renaissance, en même temps qu'ils transportaient leurs poux. Le climat n'est pas une barrière à l'expansion du pou. Il peut en être une, il est vrai, à celle du typhus. L'immunité de l'Afrique équatoriale vis-à-vis de cette maladie peut s'expliquer ainsi; et ainsi s'explique aussi, peut-être, l'immunité des côtes mexicaines et celle du Yucatan. Mais il est des saisons où le virus a pu traverser ces régions, même sur les poux. Il a pu tout aussi bien passer avec des malades venus par mer et qui, plus tard, ont rencontré des poux. Il a pu envahir le Mexique par le nord. Une fois installé sur les plateaux qui échappent entièrement à la température tropicale, le typhus s'est trouvé dans les meilleures conditions pour prospérer. Ce qui fait encore penser à la coexistence possible des deux typhus au Mexique, c'est que CASTANEDA a isolé de deux cas épidémiques, donc transmis par poux, un virus différent du virus murin et voisin du virus historique.

En admettant même qu'il n'existe au Mexique que le seul virus murin et que celui-ci se transmette à l'homme aussi bien par poux que par puces, le virus historique oppose au virus murin son caractère exclusivement épidémique.

Après avoir examiné les raisons pour lesquelles la dualité actuelle des typhus nous paraît s'imposer, revenons sur les propriétés qui les lient, la communauté des antigènes et examinons-les de plus près. S'il y a communauté d'action, est-il certain que cette identité soit formelle?

Du côté des antigènes agglutinants, l'identité complète ne nous paraît pas discutable. Nous manquons, en tout cas, de méthode pour déceler des différences. Les sérums des malades, atteints des deux typhus, agissent de la même manière sur le *Proteus* X₁₉ vis-à-vis duquel ils témoignent d'un pouvoir spécifique, et vis-à-vis des autres souches de *Proteus* qu'ils agglutinent moins bien ou point. Est-il utile de rappeler que le *Proteus* X₁₉, découvert chez l'homme atteint de typhus historique, et employé, depuis son isolement, pour le diagnostic de ce typhus, n'a été trouvé, dans la nature en dehors de l'homme, que chez le rat, fait qui, si l'on admet une relation d'origine entre les *Rickettsia* et les *B. proteus*, souligne la parenté des typhus.

C'est un fait reconnu que les divers virus typhiques confèrent aux animaux guéris une immunité, à la fois contre eux-mêmes et contre les autres virus typhiques. Le fait a été observé, signalé par des auteurs nombreux. Il est considéré comme acquis. Il nous sera permis de dire que, tout acquis qu'il soit, l'affirmation qu'on en a présentée a été hâtive et téméraire.

Il est un argument qui aurait dû arrêter l'ardeur de ceux qui ont publié ces résultats, l'éventualité de la prémunition. Nous savons en effet, depuis les travaux d'EDMOND SERGENT et de ses collaborateurs sur les piroplasmoses, appuyés par ceux de CALMETTE et de son école sur la tuberculose, que, tant qu'il persiste chez un animal, guéri d'une infection, une unité de l'agent pathogène qui l'a causée, pour certaines maladies tout au moins, il y a immunité de ce fait. C'est à ce genre de protection que s'attache le terme et le sens de la prémunition. Nous savons, tout aussi bien, que les virus typhiques se conservent pendant un temps souvent assez long dans le cerveau des animaux guéris du typhus. Les expériences de vaccination directe, celles de vaccination croisée également, puisqu'il s'agit de virus très voisins, n'auraient donc dû, pour avoir une portée valable, être pratiquées qu'une fois la période de prémunition passée, c'est-à-dire au bout d'un temps non inférieur à deux mois. Les expériences, sur lesquelles a été fondée l'opinion que les virus typhiques vaccinent les uns contre les autres, ont été faites de façon précoce et, en général, aussitôt le résultat de la première inoculation acquis, donc en pleine période de prémunition. Elles ne doivent donc pas être considérées comme valables par elles-mêmes. Le fait qu'elles annonçaient prématurément est cependant exact.

J'ai employé, avec J. LAIGRET, pour résoudre la question, le délai nécessaire à de nombreuses expériences et un nombre élevé d'animaux (99). Nous avons utilisé, dans cette étude, notre virus africain entretenu depuis sept années sur cobayes, donc un virus historique, et deux virus murins; l'un du Mexique, l'autre de Toulon,

tous les deux provenant de rats. Nous avons cherché, à la fois, l'immunité en ligne directe et l'immunité croisée et à des époques variant de quinze jours à trois, six mois ou plus après guérison. Notre première constatation a été que l'état de prémunition ne jouait aucun rôle dans l'immunité, laissée par les typhus. J'étais arrivé à la même conclusion en étudiant les spirochétoses.

Nous avons constaté ensuite que, d'une façon générale, les trois virus vaccinaient contre eux-mêmes et les uns contre les autres ; mais qu'il y avait quelques différences dans leurs actions comparées. Je renvoie, pour le détail qui serait fastidieux, au mémoire récent que nous avons fait paraître. Le résumé peut être ainsi présenté (en nous limitant au seul cobaye) : le virus africain vaccine contre lui-même 3 fois sur 4 dans les délais indiqués, le mexicain 2 sur 3, le toulonnais toujours (11 sur 11). Le virus africain vaccine la moitié seulement des cobayes contre le virus mexicain, les trois quarts contre le virus de Toulon. Les deux virus murins vaccinent tous les cobayes contre le virus africain (11 sur 11 et 10 sur 10) ; le virus mexicain tous contre le virus de Toulon (9 sur 9), le virus de Toulon un peu plus de la moitié contre le virus mexicain.

Il y a donc différence d'étendue dans l'activité des pouvoirs préventifs. Les virus murins sont plus actifs contre le virus africain que lui-même contre lui, et que lui et eux sur eux-mêmes. En résumé, et c'est le seul point qui nous intéresse ici, les virus murins sont plus voisins entre eux par leurs antigènes préventifs qu'avec le virus africain.

Là encore, même dans l'étude des antigènes, nous voyons entre le virus historique et les virus murins des différences. On peut dire qu'il y a grande parenté, non identité formelle des propriétés antigéniques de ces virus.

Pour toutes ces raisons, je me crois autorisé à conclure de ce débat que les virus historiques et murins ne sont pas identiques.

Il me reste, avant de terminer, à envisager les Fièvres exanthématiques dans leur ensemble, au point de vue qui nous a occupé.

Nous appelons Typhus les maladies de la famille des Fièvres exanthématiques qu'unit, sinon une communauté formelle, du moins une grande parenté des antigènes préventifs et agglutinants. Les typhus ont, en outre, le caractère commun d'avoir pour agents exclusifs de transmission des insectes.

Les autres fièvres exanthématiques se distinguent des typhus par la non-communauté des antigènes préventifs et agglutinants et par leurs agents naturels de transmission qui sont des acariens. Ces constatations nous permettent d'éloigner des typhus un certain nombre de ces fièvres et de classer à part :

1° *La Fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses*, transmise par des tiques, ayant pour réservoir de virus des rongeurs sauvages et ne frappant qu'accidentellement l'homme. WEIGL a pu accoutumer son virus au pou, bien que le pou ne joue aucun rôle dans la propagation de la maladie naturelle.

De la Fièvre des Montagnes Rocheuses, on peut rapprocher le *Typhus de Saint-Paul* du Brésil, comme elle, extrêmement pathogène pour le cobaye qui meurt presque toujours de l'inoculation pratiquée avec le sang; et probablement la maladie, connue au Mexique, sous le nom de *Fièvre de la Sonora*.

2° *La Fièvre fluviale du Japon* que transmettent des larves de *Trombidium* et qui s'accompagne d'une eschare gangréneuse au point d'inoculation. Le réservoir du virus est un campagnol. — *Idem*

On peut en rapprocher le *Typhus rural de Malaisie* dans lequel le sérum des malades agglutine un *Proteus* particulier, le *Proteus XK* (KINGSBURY), sensible également au sérum des malades guéris de la Fièvre fluviale japonaise.

L'une et l'autre de ces deux maladies se rencontrent, en outre, dans les îles de la Sonde et, probablement, en Cochinchine.

3° *La Fièvre boutonneuse*, découverte en Tunisie et dont l'existence n'a été reconnue jusqu'ici que dans les pays que baignent la Méditerranée ou ses dépendances. Elle est transmise par un rhipicéphale et a pour réservoir de virus, au moins ordinaire, le chien. En dehors de son éruption, parfaitement identique à celle du typhus murin, elle se caractérise souvent par une eschare, la tache noire de J. PIERI, au point d'inoculation du virus.

Restent en dehors de ces types bien différenciés : le *Typhus des villes de la Malaisie*, les *Typhus d'Australie*, en particulier celui du Queensland, et celui de la Nouvelle-Zélande. Nos renseignements sur ces maladies sont encore trop restreints pour qu'il soit permis de les classer de façon définitive. Cependant, le Typhus des villes de Malaisie paraît bien appartenir aux typhus murins et les typhus d'Australie et de Nouvelle-Zélande nous sont donnés comme liés, eux aussi, aux souris et aux rats.

D'autre part, le typhus murin semble s'étendre jusqu'en Mandchourie et s'y mélanger au typhus historique, illustré depuis longtemps par de graves épidémies en Chine.

Si ces assimilations sont prouvées, elles consolideront l'hypothèse que j'ai soutenue de l'origine asiatique du typhus murin, convoyé jusqu'en Amérique avec les rats sur les pirogues des tribus polynésiennes qui sont venues, comme A. RIVET l'a montré, se mêler aux autres populations indiennes du Nouveau-Monde. De celui-ci, le typhus murin s'est étendu par bateaux aux ports européens.

L'étude comparative détaillée que nous avons faite des typhus et la revue rapide que nous venons de présenter des autres fièvres exanthématiques nous ont permis de mettre en évidence, tout autant que les caractères qui différencient ces maladies, les caractères qui, d'autre part, les rapprochent. Il s'agit, sans qu'on puisse en douter, d'infections parentes et de même origine. Cette origine commune doit être cherchée dans les terriers. De même que les fièvres récurrentes, les fièvres exanthématiques ont été primitivement des maladies des rongeurs sauvages, passant des uns aux autres par des acariens, puis, dans leur cas, par les puces, ne frappant, jusque-là, qu'accidentellement l'homme. Au cours de ces infections humaines, elles ont rencontré le pou. Une ou quelques-unes de leurs souches se sont adaptées à lui. De ce fait, l'infection, d'endémique qu'elle était, est devenue, pour ces souches, épidémique.

Cette adaptation, ancienne pour la récurrente mondiale et pour le typhus historique, est en cours actuellement sous nos yeux pour le typhus murin. Le pouvoir pathogène si grand du virus de ce typhus pour le pou montre que son adaptation n'est pas ancienne, qu'elle date de moins longtemps que celle du virus historique au même insecte.

D'autre part, l'adaptation au pou du virus de la Fièvre pourprée paraît possible ; seule, sans doute, l'occasion a manqué à ce virus, jusqu'à présent, de créer des épidémies.

La lutte systématique contre le pou est donc notre meilleure arme contre les méfaits actuels ou lointains des Fièvres exanthématiques.

Discussion.

M. LÉPINE. — Depuis 14 mois je poursuis à Athènes des expériences sur le typhus exanthématique, particulièrement le typhus murin, en vue principalement d'élucider la question de la dualité des typhus.

Au début, très impressionné par les arguments que M. NICOLLE m'avait donnés lui-même, je suis parti avec l'idée qu'il s'agissait de deux maladies absolument différentes pouvant coexister dans certains pays. A l'heure actuelle, mon opinion a changé.

Il y a une première chose à reconnaître quand on parle de typhus murin : les souches n'ont pas toutes la même valeur. Les diverses souches isolées chez le rat, ne se comportent pas de la même manière par la suite. Il faut considérer deux grands groupes :

1° Souche de *virus murin* à faible pouvoir antigène, faiblement virulente. Chez celle là il y a affaiblissement ultérieur du virus, difficulté des passages, irrégularité de la réaction thermique.

2° Souche de *virus murin* à fort pouvoir antigène, souche très virulente. Elles donnent au dix-millième de cerveau une infection constante chez les cobayes et une infection irrégulière de fréquence jusqu'au 50 millième de cerveau. Ces souches ont la même virulence que celle que l'on observe dans ce qu'on a appelé le typhus historique, ou typhus à poux.

Dans les expériences, auxquelles je fais allusion, lorsque je parle de typhus murin, je parle uniquement des souches à forte virulence.

Y a-t-il des caractères qui nous permettent de distinguer avec certitude le typhus murin du typhus historique? Du côté clinique, du côté expérimental, y a-t-il un caractère permettant cette distinction? Je l'ai cru au début; à l'heure actuelle je ne le crois plus du tout. La réaction scrotale? Elle est constante au début lorsqu'on isole une souche et qu'on la fait passer par les cobayes. Si on poursuit les passages (et avec une souche virulente on peut les poursuivre toujours), la réaction scrotale disparaît complètement. Exemple: la souche A, qui a été isolée en décembre 1931, a subi à l'heure actuelle plus de 55 passages. A partir du 16^e, la réaction scrotale est devenue irrégulière; depuis la 20^e, elle n'est jamais revenue. A l'heure actuelle, la souche A sur le cobaye est absolument indiscernable d'une souche de typhus historique. Donc la réaction scrotale est un critérium peut-être transitoire, mais qui n'est pas certain.

La maladie mortelle chez les rats? Cette constatation a une certaine valeur. Lorsqu'on inocule une forte dose de virus murin au rat blanc, on le tue; mais si on continue les passages sur les cobayes, il vient un moment où même de fortes doses n'arrivent plus à tuer.

M. NICOLLE met en doute les expériences que j'ai faites parce que les souris avaient le virus du typhus historique. Je n'ai pas dit que le virus historique se conservait toujours chez les souris, mais il peut se conserver au moins 64 jours dans le cerveau de la souris après la défervescence. Il n'y a qu'un moyen de trancher le débat, c'est de refaire les expériences et de les multiplier.

On invoque aussi comme critérium clinique la virulence du typhus mondial, typhus à poux chez l'homme. Lorsqu'on en parle, ceux qui l'ont vu pendant la guerre ont gardé le souvenir d'une maladie qui entraîne une mortalité très élevée. Mais si cela est vrai dans les périodes de grandes épidémies, ce n'est pas vrai dans tous les cas. La mortalité est très variable et est plus faible au début des épidémies que par la suite.

D'autre part, M. NICOLLE dit que le typhus murin donne au singe une maladie qui est bénigne. M. NICOLLE a dû avoir entre les mains

une souche à faible virulence. Les souches que j'emploie donnent au singe une maladie extrêmement grave ; l'animal a de la stupeur ; on croit qu'il va mourir ; durant 24 h. ou 48 h., il est absolument inerte, couché dans sa cage, très malade.

Enfin, il reste le critérium très important de l'adaptation aux poux (Je ne parle pas de l'adaptation à la puce puisque M. NICOLLE reconnaît lui-même qu'il n'y a aucune différence dans le comportement chez la puce entre les deux virus). Mais les expériences, faites jusqu'à présent, l'ont été par la méthode de WEIGL, c'est-à-dire par une méthode assez brutale.

A l'heure actuelle mes expériences sont assez nombreuses. J'ai fait piquer des poux sur des singes atteints de maladie exanthématique soit à virus mondial, soit à virus murin. On infecte le pou dans les deux cas et le pou ne meurt pas plus vite dans l'un que dans l'autre cas. Les crottes de l'animal deviennent virulentes à partir du 5^e jour, le pou ne mourra que vers le 15^e jour lorsqu'il aura été infecté par les voies naturelles.

Je dois dire pour être complet que jusqu'à présent je n'ai pas réussi à infecter le singe par piqûre en partant de poux qui sont infectés sur des singes atteints de virus murin, mais je dois dire également que je n'ai pas réussi davantage avec des poux infectés sur des singes atteints du typhus à pou. Peut-être les conditions dans lesquelles le pou pique le singe plus ou moins volontiers expliquent-elles les différences ? Il y a un fait certain, c'est que le pou infecté d'une manière naturelle par le virus murin ne meurt pas fatalement aussi vite que l'a constaté C. NICOLLE.

Il reste, pour se faire une opinion, l'expérience d'immunité croisée. Ces expériences durent depuis plus d'un an ; elles ont été faites à des intervalles variables, certains animaux ont été inoculés à un intervalle qui dépasse 300 jours. Je les ai fait connaître par deux notes à la Société de Biologie en juin et en décembre dernier.

Si à un cobaye qui a réagi à une souche de virus, on inocule au bout d'un certain temps une souche hétérologue de typhus, c'est-à-dire de typhus à pou s'il a été inoculé avec du typhus murin, ou de typhus murin s'il a été inoculé avec du typhus à pou. Trois éventualités se présentent :

Ou bien le cobaye n'a aucune réaction fébrile pendant les 30 jours que dure l'observation, sa température ne s'élevant jamais jusqu'à 40° ; il y a immunité complète, absolue (50 o/o des cas).

Ou bien vers le 10^e, 11^e ou 12^e jour, le cobaye présente une très courte ondulation de température, de deux dixièmes ou trois dixièmes de degré seulement, qui passerait inaperçue, si on ne prenait pas la température deux fois par jour (40 o/o des cas). J'ai appelé ceci une réaction atténuée.

Où encore entre le 10^e et le 13^e jour, la température monte jusqu'à 41°, quelquefois même au delà (10 o/o des cas). Cette élévation thermique dure 24 h., 48 h. et retombe à la normale, mais jamais on ne voit les animaux réinoculés présenter une courbe thermique comparable à celle des témoins.

Comment expliquer ces différentes éventualités qui se produisent dans les immunités croisées? Est-ce dû à une différence spécifique dans les virus qui ont été inoculés au cobaye? Pas du tout, parce que si on réinocule les cobayes avec une souche homologe, que ce soit un typhus à pou ou un typhus murin, on observe dans les mêmes conditions, dans les mêmes proportions, les mêmes types de réaction, c'est-à-dire 50 o/o qui ne réagissent pas du tout, 40 o/o qui présentent une réaction accentuée, et 10 o/o qui présentent une réaction abortive.

S'agit-il d'une immunité de courte durée destinée à s'effacer par la suite? Pas davantage, parce que si on réinocule des animaux au bout de 20 ou de 40 jours ou, au contraire, vers le 2^e ou le 3^e jour, la proportion est encore exactement la même.

En réalité, il y a là la traduction d'une inaptitude des cobayes à réaliser leur immunité. On peut le démontrer en prenant des cobayes qui ont réagi à un typhus. Si on leur fait une nouvelle inoculation de la même souche, ils présentent dans 100 o/o des cas une immunité totale, complète.

J'ai même tiré de la constatation du fait une méthode de vaccination, puisqu'on peut vacciner avec des souches bénignes comme avec les souches virulentes. Cette méthode est à l'essai chez le cobaye, elle est encore purement expérimentale, elle semble donner satisfaction.

Par conséquent, les réactions d'immunité croisée ne fournissent aucun argument sérieux permettant de conclure à l'identité ou à la différence des typhus.

Eh bien, la clé du problème se trouve peut-être dans l'origine des épidémies de typhus exanthématique. Le typhus exanthématique réapparaît périodiquement dans certains pays et la Grèce est de ceux-là. Dans l'intervalle des épidémies, il faut bien que le virus se conserve quelque part. On a cru pendant longtemps, je l'ai pensé moi-même, que le virus se conservait par des formes inapparentes chez l'homme ou chez l'enfant. A l'heure actuelle, je crois que cela ne suffit pas à tout expliquer. On a rarement observé les débuts d'une épidémie de typhus exanthématique parce que, en général, lorsqu'on étudie la maladie, le virus a déjà effectué un certain nombre de passages sur l'homme. Quelquefois on l'observe loin du lieu où il a pris naissance. Il est difficile de voir naître une épidémie. Quand j'étais à l'affût de cette occasion, j'ai eu la chance

de la constater.

d'assister au début d'une épidémie qui s'est produite fin novembre début décembre à Drama, dans la Macédoine orientale. C'est une ville de 30.000 habitants, devenue, sous les auspices de la Fondation Rockefeller, un des centres d'étude du paludisme; là, par suite de la propagande faite, les gens ont pris l'habitude d'aller aux consultations, et j'ai pu être prévenu à temps de la survenance de cas de typhus exanthématique, maladie qui n'avait sûrement pas existé dans la ville au cours des années précédentes.

Je vis au début de décembre cinq malades chez qui le typhus était survenu à peu près simultanément. C'était un typhus indiscutablement du type clinique, je dis clinique simplement, typhus exanthématique à pou, grave avec éruption généralisée, sauf à la face et aux mains. Chez tous les malades, le taux d'agglutination au WEIL-FELIX était très élevé, contrairement à ce que j'ai observé dans les cas de typhus murin chez l'homme. Tous les malades furent gravement atteints, mais il n'y eut pas de mortalité.

Or, ces malades habitaient tous le même quartier, et trois au même pâté de maisons. Ces différents malades appartenaient à des classes sociales différentes, à des religions différentes (et cela signifie beaucoup en Orient). Il n'existait aucun point de contact et aucune source commune de contagion. Une enquête sur place très complète le démontra. Mais ils habitaient le même quartier, dans des maisons voisines les unes des autres. Ces maisons étaient, comme en Orient, des maisons qui ne communiquaient pas entre elles, n'ayant qu'une sortie sur la rue. Il n'y avait qu'une chose qui puisse vraiment être commune à ces personnes, c'est la population murine qui passe, va d'une maison à l'autre.

Ces malades n'étaient pas porteurs de poux. L'une d'elles était la femme d'un médecin. Elle n'était pas sortie depuis très longtemps et n'avait vu personne.

Dans ces 5 cas de typhus vus à Drama, 4 se rapportaient à des femmes. C'est la remarque que j'ai déjà faite à Athènes de la grande prédominance des femmes atteintes.

Si l'on admet que le typhus murin soit d'origine murine, transmis par les puces — je ne dis pas par la piqûre des puces car la piqûre des puces n'est pas virulente — on peut en trouver l'explication dans le fait que la femme reste plus à la maison que l'homme, et est différemment habillée que l'homme, pouvant plus facilement être piquée par les puces.

Pour revenir aux cas de Drama, j'ai isolé, en partant d'une de ces malades, par inoculation au cobaye, une souche que j'entretiens à l'heure actuelle. Cette souche virulente a des caractères expérimentaux intermédiaires entre ceux du typhus historique et ceux du typhus murin. Inoculée au rat blanc, elle donne une maladie fébrile,

de courte durée, jamais mortelle. Inoculée au cobaye, elle n'a jamais donné de réaction scrotale.

A la suite de ces premiers cas à Drama, d'autres ont évolué et le typhus a pris une allure épidémique; il a fallu fermer les écoles, interdire les réunions, la ville de Céré, voisine, a été infectée et il y a eu environ cinquante cas.

Je n'apporte pas là des arguments démonstratifs, mais tout de même des faits qui impressionnent : une épidémie de typhus ayant débuté par des cas qui, au point de vue de l'enquête épidémiologique, sont exactement superposables aux cas que j'observe, dans la banlieue d'Athènes, de typhus murin transmis à l'homme. Je ne crois donc pas qu'on puisse, d'une manière absolue, dire que le typhus mondial et le typhus murin sont deux maladies différentes. Je me sens incapable, après des centaines d'expériences, d'apporter une conclusion formelle ni dans un sens, ni dans l'autre.

M. BRUMPT. — Je demanderai la permission d'ajouter quelques mots au sujet des très intéressantes communications de M. NICOLLE et de M. LÉPINE. Je suis tout à fait heureux de me trouver d'accord avec M. LÉPINE pour la question des poux. WEIGL a trouvé une méthode admirable pour infecter 100 0/0 des poux en les inoculant par la voie rectale; c'est merveilleux comme résultat, mais on ne peut pas dire que ce soit une infection naturelle. Dans ces conditions, les poux meurent au bout de six jours quand ils ont le typhus de l'Ancien Monde, et en trois jours quand ils ont le typhus du nouveau monde.

Si nous regardons tout ce qui a été publié, nous ne voyons pas les poux mourir sur les typhiques au bout de six jours. Au bout de quinze jours, de trente jours même, les Japonais ont constaté qu'avec des poux pris sur des typhiques, l'infection aux cobayes se faisait parfaitement bien. Je crois que tous les arguments basés sur cette mortalité rapide n'ont aucune espèce de valeur au point de vue pratique ni scientifique. C'est justement pour cela que je m'élève également contre l'affirmation que l'adaptation aux poux est relativement récente. Pourquoi? Parce que le pou mourrait assez vite. Tout ce que nous pouvons constater, c'est que les *Rickettsia* qui donnent la maladie au pou et donnent la maladie à l'homme existent depuis fort longtemps et qu'elles se sont très bien trouvées de la vie chez l'homme pendant une huitaine de jours, et chez le pou pendant trois semaines. Tout ce qu'il faut, c'est que le cycle soit bouclé pour qu'une maladie persiste. On pourrait montrer une foule d'exemples où l'on ne peut pas dire du pou qu'il est réfractaire ni d'un animal qu'il est très sensible... Ce sont des questions d'ordre général, mais comme elles font beaucoup de bruit dans le monde scientifique

et qu'elles sont basées surtout sur un fait que je considère comme inexact, cette grande sensibilité du pou, je tenais à les signaler.

Je ne suis pas tout à fait d'accord avec M. NICOLLE sur différents points, je vais en examiner quelques-uns. NICOLLE insiste dans son travail sur l'indifférence des *Ornithodoros* dans la transmission de la fièvre récurrente. J'ai commencé depuis 1907 des travaux sur la transmission de la fièvre récurrente et sur les migrations de la fièvre récurrente par les ornithodores. J'avoue franchement que je n'ai pas du tout cette impression. A l'heure actuelle j'étudie la fièvre récurrente du Maroc et un virus que j'ai rapporté du Texas. Eh bien ! les hôtes intermédiaires sont parfaitement spécifiques, ils ont certainement plus de valeur pour différencier les maladies que les vertébrés, que le cobaye dont l'infection peut être plus ou moins intense. Je me permets donc de m'élever contre cette indifférence que NICOLLE considère comme classique : pour moi elle n'est pas classique, et je vous assure que mon opinion est basée sur de très nombreuses expériences.

Autre chose : NICOLLE, au Congrès d'Hygiène méditerranéenne de Marseille, a insisté, avec juste raison, pour que la fièvre boutonneuse admirablement étudiée par les auteurs marseillais, OLMER, PIÉRI et bien d'autres et appelée par eux fièvre exanthématique du littoral, conserve son nom primitif. Par application des lois de la priorité on doit prendre le plus ancien nom connu : la fièvre boutonneuse. NICOLLE, qui nous a parlé du typhus exanthématique, une maladie que tout le monde connaît depuis des dizaines et des dizaines d'années, veut aussi tout d'un coup changer son nom pour l'appeler typhus historique. Pourquoi ? Mais tous les typhus sont historiques. Je vous ai dit hier, comme je l'ai publié récemment, que la fièvre fluviale du Japon était connue des Chinois dès le VI^e siècle, et des Japonais encore avant eux. La fièvre des Montagnes Rocheuses est connue également depuis très, très longtemps. Ce mot de typhus historique peut gêner. Le typhus exanthématique est connu de tout le monde à l'heure actuelle, je ne vois pas la raison pour laquelle on changerait son nom.

J'ai déjà discuté ce point au cours de conférences à la Faculté de Médecine. J'insiste à nouveau parce qu'il faut être logique : du moment qu'on admet que le nom de fièvre boutonneuse a la priorité, le nom de typhus exanthématique doit avoir également la priorité.

Maintenant un point que je n'ai pas très bien compris dans la note de NICOLLE, c'est celui qui concerne la question de prémunition et d'immunité croisée. NICOLLE nous a appris que le typhus exanthématique classique, le typhus de l'Ancien Monde, ne pouvait vivre que huit ou dix jours dans le cerveau des rats et la meilleure preuve c'est qu'au début de ses études il croyait que l'animal n'était pas

réceptif, et dans la suite il a montré que, quand on attendait huit ou neuf jours, on risquait de perdre le virus. L'opinion de NICOLLE étant que le virus de l'Ancien Monde persiste huit ou dix jours dans le cerveau des rats, pourquoi faut-il alors qu'on attende deux mois pour faire l'expérience croisée? Je ne comprends pas.

J'avais émis à l'Académie de Médecine il y a six mois l'hypothèse que ce qui nous explique la fréquence du typhus dans les rats de navire et les rats d'égout, c'est que ces animaux ont un virus qui vit longtemps chez eux. Il faut donc que ces rats attendent deux mois pour avoir une sorte d'immunité stérilisante, tout au moins provisoire, pour toutes les autres fièvres exanthématiques. Dans la fièvre pourprée du Mexique, le virus a disparu du cerveau, dans la fièvre fluviale du Japon, dans la fièvre boutonneuse c'est la même chose. Ce n'est pas la peine d'attendre qu'un animal soit guéri depuis deux mois pour tenter son immunisation, comme le dit NICOLLE. C'est un point sur lequel je ne suis pas d'accord avec lui.

Reste la question des interprétations de virulence épidémiologiques. LÉPINE n'est pas tout à fait de l'avis de CHARLES NICOLLE; il est uniciste, NICOLLE est dualiste; personnellement je suis plutôt dualiste d'après ce que j'ai vu au Mexique où les cas, partis de l'homme, donnent d'emblée des lésions scrotales au cobaye. Notre collègue RAYNAL a fait des travaux très intéressants sur cinq cas de typhus au Guatemala, c'est la même chose. Au Pérou tout récemment, mon ami RIBEYRO auquel j'avais écrit pour lui demander de faire des expériences, a eu la chance d'observer deux cas; il a inoculé deux cobayes, qui ont eu tous deux la réaction scrotale; WEISS également au Pérou avec des cerveaux de rats. Alors on a quand même l'impression que ce n'est pas tout à fait la même chose.

Vous parliez tout à l'heure de l'adaptation aux poux et aux hôtes intermédiaires. Tout ce qu'on fait par passage de rat à cobaye et de cobaye à rat est un peu artificiel. Les hôtes intermédiaires nous donnent un peu mieux la mesure de ce qui se passe dans les cas naturels. Nous avons des expériences très intéressantes faites par différents auteurs, dans le cas de *Trypanosoma cruzi*; que vous preniez du virus ayant passé par des ornithodores ou bien chez des punaises diverses, vous avez le même résultat.

Vous parliez des maladies à *Rickettsia*. WEIGL a démontré que, pendant cinq ou six mois, on peut faire passer le virus de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses de pou à pou et que chaque fois qu'on inocule le cobaye avec ces poux on a la même fièvre pourprée qu'en prenant des tiques. Par conséquent, je crois qu'il ne faut pas s'imaginer, que par simples passages d'hôtes vecteurs ou d'hôtes définitifs, on puisse arriver à définir la virulence des germes.

C'est la méthode expérimentale prolongée très très longtemps qui

nous permettra de voir clair et de voir s'il faut être dualiste ou uniciste, même pour les fièvres exanthématiques qui sont nombreuses : on en connaît peut-être quinze variétés à l'heure actuelle. Vous avez des auteurs — je pense que ce sont principalement ceux qui font de l'enseignement — qui trouvent beaucoup plus simple d'être unicistes ; au cours des temps un virus s'est adapté à un pou, un autre à une puce, un autre à un ornithodore, il est devenu ce qu'il est aujourd'hui. On peut dire, si on veut, juste le contraire avec autant de raison ; ces hypothèses philosophiques ont toujours beaucoup de succès dans le monde. Nous autres, hommes de laboratoire, nous aimons mieux les expériences répétées qui donnent la mesure exacte de ce que nous cherchons. Il y a donc encore beaucoup de travaux à faire et je souhaite que les membres de la Société s'y acharnent et continuent les études dont NICOLLE nous a montré les premiers débuts et qu'il poursuit encore actuellement.

M. MESNIL. — Dans la critique que vous avez faite du rapport de NICOLLE, il y a un point où je ne suis pas d'accord avec vous. Vous vous imaginez que NICOLLE veut supprimer la notion de typhus exanthématique et la remplacer par deux autres notions de typhus historique et de typhus murin. Je crois que NICOLLE admet parfaitement la notion du typhus exanthématique, seulement il est arrivé que, dans ce qu'on appelait autrefois typhus exanthématique, — et on y comprenait la maladie de BRILL et d'autres variétés, — on est obligé maintenant de faire des distinctions, et, dans le typhus exanthématique, NICOLLE a fait une dichotomie : d'un côté il a mis le typhus historique, je ne vois pas quel mal il y a à employer ce terme, étant donné que le typhus qu'il appelle historique est le typhus qui est consigné dans toutes les pages de l'histoire de la médecine, et d'autre part le typhus murin.

Il y a donc pour NICOLLE le typhus exanthématique historique et le typhus exanthématique murin, et c'est par abréviation qu'il dit simplement typhus historique d'une part et typhus murin de l'autre ; le mot exanthématique dans les deux cas est sous-entendu.

M. BRUMPT. — Je me suis peut-être mal exprimé, j'ai vu dans les travaux de NICOLLE qu'il avait employé ce nom. Seulement, au point de vue typhus murin, le synonyme c'est : maladie de BRILL, qui a la priorité depuis très longtemps. Il y a donc deux maladies : le typhus exanthématique épidémique, que NICOLLE appelle historique, nom contre lequel je m'élève, et la maladie de BRILL dont on peut peut-être changer le nom pour des raisons que nous n'avons pas à discuter ici, puisqu'il est bien démontré que cette maladie est une maladie d'origine murine, ainsi que ce fait est confirmé dans diffé-

rentes régions. A la rigueur on peut l'appeler typhus murin, MOOSER avait donné avant NICOLLE à ces deux maladies le nom de typhus exanthématique et typhus d'origine murine.

M. MESNIL. — Je crois que c'est toujours mauvais de mettre un nom de personne derrière une maladie, je préfère au nom de BRILL le nom de « murin » qui exprime quelque chose de scientifique, qui indique l'importance du rat.

M. BRUMPT. — Je crois qu'on peut faire une petite entorse au règlement des règles internationales de nomenclature, étant donné cette étiologie très intéressante.

Résultats des recherches poursuivies sur les fièvres exanthématiques en Indochine depuis 1908,

Par J. BABLET.

Il semble qu'à la suite du récent Congrès d'Hygiène méditerranéenne, le terme de *Fièvres exanthématiques* soit accepté pour désigner, à côté du typhus exanthématique classique — historique dirait CH. NICOLLE — un certain nombre de maladies, bénignes ou malignes, d'allure épidémique ou sporadique, qui présentent avec lui de grandes analogies cliniques ou des affinités sérologiques, qui s'en écartent toutefois par quelques caractères épidémiologiques, vraisemblablement en relation avec la diversité des agents de transmission (poux, puces, tiques, acariens) ou des hôtes intermédiaires du virus.

Le typhus vrai et les affections qui s'identifient à lui d'une façon rigoureuse sont plutôt observés dans les pays froids ou tempérés, réalisant des conditions climatiques et vestimentaires favorables à la conservation comme à la transmission du virus ; mais des maladies très voisines, appartenant manifestement au même groupe, ont été signalées dans la zone subtropicale (Mexique, Bassin méditerranéen) et même dans la zone tropicale proprement dite.

Ces dernières qui intéressent particulièrement la Société ont provoqué la publication de travaux nombreux parmi lesquels doivent être cités : En Malaisie, ceux de FLETCHER et LESSLAR sur le « Typhus tropical » ; à Sumatra, les observations de SCHÜFFNER (1)

(1) W. SCHÜFFNER. Ueber eine typhusartige erkrankung (Pseudotyphus von Deli). *Zeitschrift für klin. medizin*, 1909, Bd 71, H. 182.

sur le « Pseudo-typhus de Deli » ; dans l'Inde anglaise, le mémoire de MEGAW (1) sur une affection rappelant la maladie de Brill ; en Indochine enfin, les recherches poursuivies depuis 25 ans par les Instituts Pasteur de Nhatrang, de Saïgon et de Hanoï.

Ce sont les résultats obtenus par ces recherches que nous nous proposons d'exposer et d'étudier brièvement dans la présente note.

* *

C'est en 1908, tout au début de la collection des bulletins de la Société que nous trouvons les premières observations permettant de soupçonner l'existence du typhus exanthématique en Indochine.

YERSIN et VASSAL (2) avaient constaté en mai 1906, chez des Tonkinois récemment débarqués en Annam, une maladie fébrile d'allure cyclique caractérisée par une invasion brusque, une température élevée avec délire ou prostration très accusés, un état infectieux grave pendant une dizaine de jours, une guérison rapide sans complications ni rechutes. Bien que l'éruption manquât, le diagnostic de typhus exanthématique finit par s'imposer. Les recherches de laboratoire avaient en effet permis d'éliminer le paludisme, la récurrente, le kala-azar, les fièvres typhoïdes ; et, d'autre part, la transmission d'homme à homme avait pu être obtenue par inoculation du sang de fébricitant après incubation de quatorze jours au premier passage, de 21 jours au second.

Bien que l'identification rigoureuse de la maladie n'ait pas été faite — et ne pouvait l'être à cette époque en l'absence de la méthode d'inoculation expérimentale au cobaye que nous devons à CH. NICOLLE — les observations de YERSIN et VASSAL ouvraient la voie à de nouvelles recherches et désignaient le Tonkin comme le champ tout indiqué des premières enquêtes.

De fait, en 1921, COPPIN (3) semble bien avoir observé une épidémie de typhus exanthématique à la prison de Hanoï. Il en décrit longuement, minutieusement, les symptômes, l'évolution, les caractères épidémiologiques et met en parallèle les diagnostics de grippe à forme nerveuse et de typhus sans oser conclure en faveur de ce dernier, faute d'examen de laboratoire affirmatifs.

Ce ne fut que cinq ans plus tard, à l'occasion d'une épidémie tout à fait comparable (et toujours à la prison de Hanoï) que le diagnostic de typhus exanthématique put être établi sur des bases solides

(1) MEGAW. A case of fever resembling BRILL'S disease. *Ind. Med. Gaz.*, janvier 1917.

(2) *Bull. Soc. Path. exotique*, 1908, p. 156.

(3) *Bull. Soc. Méd. Chir. Indochine*, 1921, p. 66.

— réactions de Weil-Felix, transmission expérimentale de la maladie au cobaye. L'Institut Pasteur de Hanoï qui venait d'être créé procéda sur place, à la demande du docteur POLIDORI, à l'enquête et aux prélèvements nécessaires. L'agglutination à des taux élevés du *proteus* X₁₉ par les sérums de convalescents, la courbe thermique des cobayes inoculés dans le péritoine avec le sang des malades permirent à BABLET et MESNARD d'affirmer le diagnostic de typhus malgré l'absence habituelle d'exanthème. L'efficacité immédiate des mesures prophylactiques, en particulier de l'épouillage, montrèrent qu'il s'agissait bien du typhus classique, transmis par le pou.

De 1926 à 1929, MESNARD, poursuivant au Tonkin ses recherches sur le typhus, réussit à dépister une centaine de cas sporadiques. Il utilisa, dans ce but, outre les souches de *proteus* X₁₉, Metz et Syrie de l'Institut Pasteur de Paris, une souche de *proteus* anindologène « KINGSBURY », envoyée de Malaisie par FLETCHER et LESSLAR qui s'en servaient avec succès dans le séro-diagnostic du « *Tropical typhus* » récemment signalé par eux (1). Comme l'avaient noté les auteurs anglais, MESNARD constata que certains sérums de malades agglutinaient exclusivement la souche KINGSBURY et que d'autres n'agissaient que sur les *proteus* indologènes. Il observa en outre que, dans quatorze cas, les sérums agglutinaient indifféremment toutes les souches de *proteus* X₁₉. L'explication de ces variations sérologiques doit sans doute être cherchée dans la diversité des espèces animales susceptibles d'héberger et de transmettre à l'homme le virus exanthématique.

Quoi qu'il en soit, l'enquête menée depuis 1926 par l'Institut Pasteur de Hanoï a démontré que le typhus exanthématique existe au Tonkin avec ses caractères cliniques essentiels, soit sous la forme sporadique pendant toute l'année, soit sous l'aspect épidémique au cours de la saison fraîche, à la faveur de conditions favorisantes (promiscuité, hygiène défectueuse, refroidissement). Au point de vue épidémiologique, il semble que le pou soit le principal agent de transmission à incriminer : la fréquence de ce parasite parmi la population pauvre du Tonkin explique la conservation du virus et aussi sa bénignité relative, les indigènes, contaminés dès l'enfance, subissant des réinfections périodiques qui entretiennent chez eux un certain degré d'immunité.

Il est également possible que ces typhus bénins, ainsi que l'a remarqué LÉPINE, doivent leur endémicité à la conservation du virus chez le rat et à sa transmission par les puces. L'infection murine,

(1) W. FLETCHER et J. LESSLAR. The Weil-Felix reaction in tropical typhus (Bull. from the Institute for medical research, Kuala Lampur, 1926, n° 1).

toutefois, n'a pas encore été constatée, ni recherchée d'ailleurs en Indochine.

En ce qui concerne le sud de la colonie, les faits rassemblés jusqu'à ce jour sont à la fois plus rares et moins démonstratifs :

LAVAU et MORIN (1) en avril 1927 constatent chez un prisonnier de Sadec (Cochinchine) les symptômes classiques du typhus, y compris l'exanthème ; le sérum du malade agglutinait à $1/300^e$ le *proteus* X_{19} mais l'inoculation au cobaye ne put être pratiquée que tardivement et, malgré plusieurs passages utilisant soit le sang soit la matière cérébrale, un seul animal présenta une élévation thermique nette pendant dix jours. L'authenticité de ce cas reste donc discutable ; elle est cependant étayée par deux observations, cliniquement très voisines, faites à Saïgon en 1915 par NOC et GAUTRON (2).

*
* *

Si le Tonkin paraît avoir le privilège du typhus exanthématique vrai, l'Indochine méridionale peut revendiquer une autre variété de fièvre exanthématique, bien connue au Japon, où elle porte le nom de tsutsugamuchi disease, et signalée d'autre part à Sumatra (pseudo-typhus Deli). LAGRANGE a publié en 1923 une observation faite à Nhatrang en 1920 et qui paraît bien se rapporter à cette maladie : fièvre élevée d'emblée, insomnie, délire, céphalée, petite escarre de la jambe avec adénite inguinale, exanthème au cinquième jour, hémocultures et examens de sang négatifs, traitement quinique inefficace. Le fait que la contamination eût lieu au cours d'une tournée dans une région inondée, chez un médecin exposé aux intempéries, cadre bien avec les descriptions des auteurs japonais qui ont étudié le tsutsugamuchi et affirmé le rôle du rat comme réservoir de virus.

D'autre part, l'Institut Pasteur de Saïgon vient d'avoir l'occasion d'étudier chez un Européen soigné par le docteur E. VIELLE un cas de maladie fébrile du même type clinique : début brutal, céphalée, prostration, petite escarre au flanc avec lymphangite et adénite, fièvre élevée sans rémittences appréciables pendant treize jours, état infectieux grave. Le malade venait de faire une tournée en brousse dans le nord de la Cochinchine et son boy, tombé malade à l'arrivée à Saïgon, était mort quelques jours après. Les hémocultures, la recherche des hématozoaires furent négatives ; la réaction de WEIL-FELIX se montra positive pendant la convalescence avec

(1) Bull. Soc. Med. Chir. Indochine, 1928, p. 204.

(2) Bull. Soc. Med. Chir. Indochine, 1915, p. 108.

les souches de proteus, Metz (1/200°) et KINGSBURY (1/500°). L'étude expérimentale de la maladie put être faite dans les meilleures conditions par SOUCHARD, MARNEFFE et LIEOU. Le premier cobaye inoculé dans le péritoine avec 3 cm³ de sang prélevé au huitième jour de la maladie présenta au bout de neuf jours une ascension thermique dépassant 1° qui persista dix jours ; l'animal guérit. Mais, au deuxième passage, comme aux passages suivants, les cobayes inoculés avec le sang du cœur firent une infection fébrile mortelle. Les hémocultures de contrôle restaient cependant négatives.

Cette gravité de la maladie expérimentale du cobaye mise à part, le virus étudié présenta les caractères signalés par NAGAYO et ses collaborateurs (1). En particulier, l'inoculation dans la chambre antérieure de l'œil du lapin détermina une irido-kératite puis un leucome persistant et l'examen de l'humeur aqueuse révéla la présence d'éléments bacilliformes du type *Rickettsia orientalis*, décrits par les auteurs japonais dans le tsutsugamuchi.

Les lésions anatomo-pathologiques constatées chez le cobaye et le lapin concordait aussi avec les constatations faites dans la fièvre fluviale. L'hypertrophie de la rate et l'hyperplasie du système réticulo-endothélial étaient particulièrement nettes. Les altérations vasculaires nous ont rappelé très exactement celles que nous avions eu l'occasion d'observer sur les organes des victimes du typhus épidémique. Il s'agissait donc bien d'un cas rentrant dans le groupe des fièvres exanthématiques.

*
* * *

En résumé, deux faits se dégagent des recherches poursuivies par les Instituts Pasteur d'Indochine sur les fièvres exanthématiques :

1° Ainsi que l'avait prévu YERSIN dès 1908, le typhus exanthématique existe à l'état endémique au Tonkin d'où il peut diffuser occasionnellement, à la faveur d'un transport de coolies par exemple. Facile à déceler par les méthodes de laboratoire, il peut cliniquement passer inaperçu en raison de sa bénignité et de l'absence habituelle d'exanthème ;

2° Dans l'Indochine du Sud (Cochinchine, Sud-Annam) où le typhus vrai est exceptionnel et sans doute d'importation tonkinoise, les recherches des Instituts Pasteur de Saïgon et de Nhatrang ont montré que la fièvre fluviale du Japon peut être observée avec ses caractères cliniques habituels et décelée par les procédés biologiques utilisés pour le typhus.

(1) NAGAYO, TAMYIA, etc. On the virus of tsutsugamuchi and its demonstration by a new method. *The Japan. Journ. of experim. medec.*, août 1930, p. 309.

En dehors du typhus vrai — transmis par le pou — et du tsutsugamuchi, probablement transmis par un acarien parasite du rat, il n'a pas été observé jusqu'à ce jour en Indochine d'autres affections rentrant dans le groupe des fièvres exanthématiques.

BIBLIOGRAPHIE INDOCHINOISE

- YERSIN et VASSAL. — Une maladie rappelant le typhus exanthématique observée en Indochine (*Bull. Soc. Path. Exotique*, 1908, p. 156).
- NOC et GAUTRON. — Deux cas de fièvre indéterminée rappelant le pseudo-typhus de DELI observés à Saïgon (*Bull. Soc. Med. Chir. Indochine*, 1915, p. 108).
- II. COPPIN. — Sur une fièvre épidémique du Tonkin rappelant le typhus exanthématique (*Bull. Soc. Med. Chir. Indochine*, 1921, p. 66).
- E. LAGRANGE. — A propos d'un cas de pseudo-typhus en Annam. *Bull. Soc. Path. Exotique*, 1923, p. 105).
- BABLET, MESNARD et POLIDORI. — Sur une épidémie de typhus exanthématique observée à la prison de Hanoi (*Bull. Soc. Med. Chir. Indoch.*, 1926, p. 164).
- BABLET, MESNARD et POLIDORI. — Premiers résultats de l'enquête sur le typhus exanthématique au Tonkin (*Bull. Soc. Path. Exot.*, 1926, p. 766).
- BABLET et MESNARD. — Le typhus exanthématique au Tonkin (*Transactions of the F. E. A. T. M. Seventh Congress*, Calcutta, 1927, vol. II, p. 547).
- J. MESNARD. — Le typhus au Tonkin (*Archives des Instituts Pasteur d'Indochine*, 1928, avril).
- LAVAU et MORIN. — Le typhus exanthématique existe-t-il en Cochinchine? *Bull. Soc. Med. Chir. Indochine*, 1928, p. 204).
- E. VIELLE et SOUCHARD. — Sur un cas de typhus observé en Cochinchine. (*Bull. Soc. Path. Exotique*, 1931, p. 302).
- SOUCHARD, MARNEFFE et LIEOU. — Etude expérimentale d'un virus exanthématique isolé d'un cas de typhus présentant la symptomatologie de la fièvre fluviale du Japon (*Bull. Soc. Path. Exotique*, 1931, p. 678).
- SOUCHARD, MARNEFFE, LIÉOU et VIELLE. — Un cas de fièvre fluviale du Japon observé en Cochinchine. Etude clinique et expérimentale. (*Archives des Instituts Pasteur d'Indochine*, avril 1932, p. 99).

Discussion.

M. E. BRUMPT. — Je voudrais demander à M. BABLET combien l'Institut Pasteur a pu rassembler de cas de typhus au Tonkin ?

M. BABLET. — Une centaine de cas sporadiques en dehors de toute épidémie.

M. E. BRUMPT. — Dans leur travail YERSIN et VASSAL avaient eu affaire il y a une trentaine d'années à des cas de typhus sans exanthème. Ils avaient inoculé des gens qui firent une infection très nette mais sans exanthème. Aussi quelques auteurs avaient-ils émis des doutes au sujet de la nature précise de la maladie. Les études récentes montrent que le typhus exanthématique du Tonkin est vraiment une maladie où le symptôme exanthème est généralement atténué.

M. BABLET. — On ne trouve l'exanthème au Tonkin que chez l'Européen. Chez l'Indigène l'exanthème est très difficile à voir et passe inaperçu.

Comportement du virus de la fièvre boutonneuse sur le cobaye et sur le singe,

Par J. TROISIER et R. CATTAN.

Dans un mémoire publié en 1931 (1) dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, nous avons montré que le virus de la fièvre boutonneuse peut passer de l'homme au cobaye.

Il provoque sur ce rongeur une maladie fébrile transmissible au singe et à l'homme. Anatomiquement, on peut déceler sur le cobaye boutonneux des nodules lymphocytaires périvasculaires dans le foie, dans la surrénale et dans le cerveau.

La courbe thermique du cobaye infecté revêt plusieurs types.

Le plus fréquent, assez analogue à des courbes thermiques du singe, comporte :

1° Une phase d'incubation d'une douzaine de jours avec chute progressive de la température rectale (hypothermie allant jusqu'à 8 dixièmes de degré) ;

2° Une phase fébrile de trois jours vers le 14^e, le 15^e et le 16^e jour (hyperthermie de 1°5) ;

3° Une longue phase apyrétique et

4° Une deuxième phase fébrile (1) du 31^e au 38^e jour (hyperthermie de 1° à 1°5).

D'autres fois, la courbe thermique revêt le caractère ondulatoire

(1) P. DURAND vient de signaler chez l'homme une rechute thermique du 37^e au 40^e jour (*Arch. Inst. Pasteur Tunis*, déc. 1932, p. 242) in : Rôle du chien comme réservoir de virus dans la fièvre boutonneuse.

ou présente des crochets hypothermiques. Nous avons observé enfin sur un cobaye inoculé directement avec des *Rhipicephalus sanguineus* une unique poussée fébrile de 1°3 le 17^e jour.

Dès 1932, CAMINOPETROS (2) confirmait ces données expérimentales. Avec une souche recueillie au Pirée, il obtenait sur le cobaye une maladie fébrile de quatre à six jours (hyperthermie de 2°) après une période d'incubation de quatre jours. La brièveté de la période d'incubation et l'allongement de la première période fébrile tend à faire croire que la souche de CAMINOPETROS était plus virulente que notre souche varoise.

CAMINOPETROS ajoutait à la maladie du cobaye un symptôme que nous n'avions pas signalé : un œdème scrotal de l'infiltration hémorragique de la vaginale avec corps de MOOSER.

BRUMPT (3) publiait à son tour deux courbes thermiques très caractéristiques (hyperthermie de 2° environ) obtenues avec un virus d'origine marseillaise. Le même jour, il proposait le nom de *Rickettsia conori* pour l'agent pathogène de la fièvre boutonneuse.

En Italie, UGO REITANO et UMBERTO BONCINELLI (4) apportaient également la démonstration formelle (1932) que le virus de la fièvre boutonneuse peut passer sur le cobaye en provoquant des élévations thermiques et même « une vraie courbe fébrile ». Ces auteurs, après avoir confirmé que le sang d'un cobaye injecté à l'homme peut lui donner une maladie inapparente, ce que nous avons décrit également en 1931 et que DURAND avait admis, signalent un fait fondamentalement nouveau : le cerveau d'un cobaye (3^e passage) présentant une fièvre boutonneuse, injecté à l'homme, donne à ce dernier, après une incubation de 21 jours, une fièvre exanthématique typique.

On peut donc admettre aujourd'hui sans réserve que le cobaye est sensible au virus de la fièvre boutonneuse.

*
* *

La fièvre boutonneuse du singe peut s'accompagner, nous l'avons montré également en 1931, non seulement de fièvre, mais également d'une réaction positive de WEIL-FELIX et d'une éruption pourprée sur le visage. La maladie du singe peut évoluer, soit sous cette forme typique, soit sous une forme fruste, purement fébrile, exanthématique ou inapparente.

DURAND (5) a retrouvé à Tunis en 1932 sur deux *Macacus sinicus* la positivité du WEIL-FELIX au décours de la fièvre boutonneuse. Ses taux de réaction sont exactement du même type que les nôtres (du centième au deux centième environ).

Comme sur le cobaye, le tracé thermique peut révéler une rechute tardive. Sur un *cynomolgus* nous avons même observé une reprise thermique 30 jours après l'inoculation (hyperthermie de 1° à 1°4 pendant 16 jours).

La fièvre boutonneuse du singe peut enfin s'accompagner de lésions vasculaires et périvasculaires très nettes. Nous avons décrit et figuré la périvascularité et la thrombose veineuse des *taches pourprées* du singe ; nous avons signalé sur un *cynomolgus* des lésions de thrombose vasculaire dans l'encéphale et dans l'atmosphère péri-rénale.

Ces lésions, aussi bien au niveau de la peau que des viscères, viennent confirmer la donnée générale de l'affinité angiotrope des virus exanthématiques.

*
* *

Le comportement du virus boutonneux sur le cobaye et sur le singe rapproche donc sur le terrain expérimental le virus transmis par *Rhipicephalus sanguineus* d'autres virus exanthématiques, en particulier du virus du typhus et surtout de celui de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, avec laquelle la fièvre boutonneuse présente tant de points communs.

BIBLIOGRAPHIE

1. JEAN TROISIER et ROGER CATTAN. — Fièvre exanthématique inapparente de l'homme transmise par *Rhipicephalus sanguineus*. Virulence pour le singe et le cobaye (avec la collaboration de Mlle SIFFERLEN). *Ann. Inst. Pasteur*, nov. 1931, XLVII, p. 492.
2. JEAN CAMINOPETROS. — La réaction scrotale du cobaye provoquée par inoculation des tiques (R. S.) infectées avec le virus de la fièvre boutonneuse. *Soc. Biol.*, t. CX, n° 20, 1932, p. 344.
3. E. BRUMPT. — La fièvre boutonneuse et la fièvre pourprée des Montagnes rocheuses sont deux maladies distinctes. *Soc. Biol.*, t. CX, 23 juillet 1932, p. 1197.
4. UGO REITANO et UMBERTO BONCINELLI. — Risultati della inoculazione del virus della cosiddetta « febbre esantematica » agli animali di laboratorio. *Ann. di medic. nav. e coloniale*, t. XXXVIII, 2, fasc. V-VI, 1932.
5. P. DURAND. — La réaction de WEIL-FELIX dans la fièvre boutonneuse. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, t. XX, n° 4, mars 1932 à la page 419.

Acquisitions récentes dans l'étude épidémiologique et expérimentale du typhus murin à Toulon,

Par MARCANDIER et R. PIROT.

I. — Epidémiologie.

Les faits recueillis depuis 1926, époque à laquelle les premiers cas ont été signalés par PLAZY et ses collaborateurs, nous ont permis de préciser certains points de l'épidémiologie du typhus murin, tels que la fréquence, les caractères saisonniers, la répartition des cas, l'allure épidémique, etc...

Fréquence. — En 7 ans, de 1926 à 1932 inclus, il a été constaté au total 135 cas de typhus murin. La maladie marque une tendance non douteuse à l'augmentation, puisque le nombre des cas est passé de 24 en 1931, à 48 en 1932, du simple au double. La bénignité reste constante. Il n'y a jamais eu de décès.

Caractères saisonniers. — Le typhus murin n'est pas, comme on l'avait cru tout d'abord une maladie strictement estivale : si un grand nombre de cas s'observe de juillet à septembre, la maladie s'attarde en novembre et décembre, atteignant même parfois janvier. Par contre de février à juin, le silence est presque complet, coupé seulement par quelques très rares cas isolés.

Répartition des cas. — Sur 6 cuirassés composant la première Escadre, stationnés en Méditerranée, 5 sont contaminés. Le *Paris* vient en tête, avec un total général de 47 cas, puis la *Provence*, avec 46, le *Jean-Bart*, 29, enfin la *Bretagne* 7, et le *Courbet* avec 3. Seule de ces 6 cuirassés la *Lorraine*, pour des raisons qui nous échappent, est restée jusqu'à ce jour indemne. La proportion la plus élevée de cas par rapport à l'effectif vient d'être atteinte en 1932 par le *Paris* avec 3,4 pour 100 hommes. A bord même il n'y a pas de localisation absolument spéciale et définitive de la maladie, cependant, comme l'ont signalé MARÇON et AUDOYE, comme nous l'avons nous-mêmes précédemment noté, la maladie semble s'attacher pendant quelque temps dans la même zone du bâtiment (tel entrepont, telle batterie), avant d'aller frapper ailleurs.

Suivant les années, le typhus murin sévit tantôt sur l'un, tantôt

sur l'autre de ces navires ; il cesse pendant un ou deux ans, généralement lors des passages à effectifs réduits dans l'arsenal, puis réapparaît quand le cuirassé réarme et reprend, à effectifs complets, sa vie active.

Il est impossible de préciser si la maladie est passée d'un bord à un autre, ou si tous les bâtiments se sont contaminés simultanément, ou successivement au cours de leurs croisières, aux mêmes sources ; ces sources sont en tous cas très vraisemblablement les foyers syriens ou grecs découverts récemment par P. LÉPINE. Jusqu'à présent le typhus murin n'a pas diffusé hors du cercle de ces navires.

Pour la première fois cependant, en 1932, 2 cas ont été signalés sur le *Rhin*, vieux transport désarmé qui sert de caserne, mais ce bâtiment a fait de nombreux séjours dans le Levant et a pu se contaminer de la même façon que les gros bateaux de la 1^{re} Escadre, avec laquelle d'ailleurs il n'a actuellement aucun rapport.

Le typhus murin apparaît pour le moment comme une maladie exclusivement nautique : aucun cas d'origine terrestre n'a pu être relevé, et les rats de terre, ceux de l'Arsenal en particulier, se sont montrés jusqu'à présent indemnes.

Allure épidémique. — Le typhus murin se présente comme une endémo-épidémie saisonnière. Il n'y a jamais de bouffées épidémiques soudaines : les cas, toujours séparés par des intervalles variables, se groupent en séries plus ou moins longues, ou s'échelonnent sur de longs espaces de temps. On n'a jamais constaté de filiation nette entre les cas. Pas de contagion interhumaine, ni à bord, ni à l'hôpital ; tout se passe comme si certains individus, sans rapports entre eux, étaient successivement soumis aux mêmes influences dans l'espace clos du navire.

Il n'a pas été relevé de maladie inapparente. Les réactions de WEIL-FÉLIX de plusieurs sujets en contact avec les malades ont toujours été négatives, même effectuées au moment de réactions vaccinales ou au cours de grippe : l'épidémie récente de grippe en particulier n'a pas réveillé la maladie.

Transmission par les rats. Proportion de rats infectés. — Actuellement, des rats porteurs du virus ont été trouvés dans 3 sur 5 des cuirassés ayant présenté des cas humains. Ce sont les *Paris*, *Provence* et *Jean-Bart*, qui, précisément, sont les plus atteints. Les recherches faites en dehors de ces navires et à terre sont jusqu'ici demeurées négatives.

La proportion de rats infectés varie suivant le moment où a été effectuée la capture :

Du 3 décembre au 11 février 1932, c'est-à-dire à la fin d'une période d'endémo-épidémie, et au moment où 7 cas de typhus étaient encore signalés sur le *Paris*, la proportion de rats positifs, calculée sur 25 animaux capturés, a oscillé entre un minimum de 24 o/o et un maximum de 64 o/o (La proportion exacte ne peut être donnée par suite de l'inoculation simultanée de plusieurs cerceaux de rats au même cobaye).

Par contre, du 11 février au 18 juin, période pendant laquelle il n'a pas été constaté de cas humains sur le *Paris*, la proportion de rats infectés a oscillé entre 10 et 25 o/o ; encore faut-il dire que les 2 lots (en tout 5 rats) contenant des animaux infectés avaient été capturés le 21 avril et le 4 mai, 1 mois et 10 jours environ avant la réapparition des cas humains à bord. Entre le 11 février et le 21 avril, 15 rats examinés étaient indemnes.

L'histoire du *Jean-Bart* est démonstrative : en février 1932, des rats prélevés à bord de ce bâtiment, où il n'y avait plus eu de cas humains depuis 1928, sont indemnes. Quatre mois après, au cours d'une croisière dans le Levant, le bâtiment mouille à Phalère, où M. LÉPINE prélève le 3 juin un lot de rats, qui se montre positif. Or, le 15 juin, le typhus murin réapparaît à bord et durera jusqu'en décembre (14 cas). Le 9 août, le bâtiment étant revenu à Toulon, nous confirmons la présence du virus sur 2 lots de rats. Tout se passe donc comme si une épizootie murine bénigne — on n'a jamais constaté de mortalité anormale chez les rats — précédait et accompagnait l'endémo-épidémie humaine. Il est vraisemblable qu'elle ne débute que lorsque le nombre de rats infectés a atteint un pourcentage élevé. Le même fait, comme l'on sait, a été signalé dans la peste.

II. — Expérimentation.

Quelques faits nouveaux, récemment acquis, nous paraissent devoir être signalés :

Virulence des urines, dans le typhus murin expérimental des cobayes et des rats. — A la suite d'enquêtes récentes faites à bord du *Paris* et du *Jean-Bart*, et des renseignements fournis par nos camarades MM. MARÇON et GROSSO, médecins-majors de ces bâtiments, on s'est demandé si la transmission par les ectoparasites du rat expliquait bien l'origine de tous les cas observés.

On s'est étonné du petit nombre des atteintes, étant donné le chiffre des effectifs, la proportion élevée des rats porteurs de virus et la fréquence à bord de *Xenopsylla cheopis* incriminée par tous les auteurs dans la transmission à l'homme. Nous avons été

frappés aussi par l'absence totale de contamination de laboratoire.

On a pensé alors à la possibilité d'une transmission plus exceptionnelle par les urines des rats, souillant les aliments, les mains ou infectant peut-être des excoriations cutanées.

Dans un premier essai, nous avons recherché le passage du virus dans l'urine au cours de la maladie expérimentale du cobaye :

L'inoculation intrapéritonéale de 0 cm³ 7 d'urines prélevées chez un cobaye atteint de typhus murin, et au troisième jour de la fièvre, a déterminé chez un cobaye neuf, après 5 jours d'incubation, une réaction fébrile très vive (41°) et prolongée (8 jours), avec périorchite énorme. Par contre, un cobaye témoin, inoculé avec l'urine d'un cobaye sain, n'a pas réagi.

D'autres expériences parallèlement menées nous ont montré que la virulence de l'urine persistait pendant toute la période fébrile et s'éteignait à la défervescence.

En ce qui concerne les rats, l'urine d'un rat blanc inoculé avec une des souches de typhus du laboratoire (1/10 de cerveau dans le péritoine) contenait le virus 10 jours après l'inoculation. La même recherche sur l'urine de rats inoculés 20, 30, 40 et 50 jours auparavant n'a donné que des résultats douteux : ces expériences seront reprises, mais d'ores et déjà il ne semble pas que le virus persiste longtemps dans l'urine de ces rongeurs.

Virulence des urines des rats sauvages. — Une seule recherche positive pour l'instant : 0 cm³ 3 d'urines de 2 *Mus rattus* du *Paris*, inoculées au cobaye, ont déterminé une réaction fébrile nette, mais sans périorchite. D'autres recherches sont en cours, mais les cas ont cessé sur le *Paris* et sur le *Jean-Bart*, et la proportion des rats infectés est faible, ainsi que le montre la réaction des cobayes indicateurs inoculés avec le cerveau.

Virulence des urines de l'homme malade. — 1° 1 cm³ d'urines de malade, au 7^e jour de son affection (température = 39°), passées dans le péritoine d'un cobaye, détermine une réaction fébrile, sans périorchite, transmissible en série à un second cobaye (par cerveau). 2° Dans les mêmes conditions, la même dose d'urines d'un autre malade, au 10^e jour de sa pyrexie, n'a rien donné.

Transmission du virus par voie digestive. — Le virus étant certainement présent dans les urines des cobayes atteints de typhus expérimental, on a tenté des passages de cobaye à cobaye par la voie digestive :

L'ingestion de 0 cm³ 5 d'urines, provenant d'un cobaye en plein typhus murin fébrile (4^e jour de fièvre), a déterminé chez un ani-

mal neuf, après 5 jours d'incubation, l'apparition d'une maladie fébrile durant 5 jours. Le passage du cerveau de ce cobaye, à la chute thermique, a déterminé chez un animal neuf, l'apparition, après 5 jours d'incubation, d'une maladie fébrile des plus nettes (température = 41°) sans orchite, actuellement en cours d'évolution. Par ailleurs, les ensemencements de l'urine sur milieux solides sont demeurés négatifs.

Ces premières recherches, qui vont être activement poursuivies, tendent à prouver que le virus du typhus murin, présent dans l'urine, est susceptible de traverser la tunique intestinale du cobaye. Ces résultats se rapprochent de ceux obtenus par CH. NICOLLE, LAIGRET et GIROUD par ingestion de cerveau virulent chez les rats.

Peut-être la contamination de l'homme se fait-elle par la même voie, par un virus d'origine intestinale, vraisemblablement passé dans l'urine du rat. S'il en était ainsi, le typhus murin de l'homme serait sous la dépendance d'une infection gastro-intestinale des rongeurs, et l'agglutination par le sérum des malades d'un germe hôte de l'intestin, le *Proteus*, serait un rappel de cette origine.

Le passage des souches du Laboratoire de cobaye à cobaye a fait l'objet de quelques remarques :

Ces souches sont au nombre de deux :

Une souche d'origine humaine, isolée le 4 février 1932 du sang d'un malade du *Paris*, après passage par le rat. Cette souche est à son 27^e passage.

Une souche murine, isolée le 4 décembre 1931, d'un *Mus rattus* du *Paris*, et qui est à son 31^e passage.

Jusqu'ici la virulence ne paraît pas varier sensiblement. En particulier, il n'y a pas de modifications de la courbe thermique, mais aux derniers passages, pour les deux souches, les périorchites ont paru moins violentes.

La dose habituelle de virus passée varie de $2/10^{\circ}$ à $5/10^{\circ}$ de cerveau, mais des passages ont été facilement obtenus, avec courbe typique et périorchite vive, au $1/2.000^{\circ}$.

Les passages par la voie intracrânienne transcrânienne réussissent aux doses de $1/100^{\circ}$ et $1/200^{\circ}$.

Le virus peut être passé de cobaye à cobaye par le sang aux doses de 1 à 6 cm³, prélevés pendant la période fébrile.

La virulence des émulsions de cerveau de cobaye, laissées 8 et 24 h. à l'étuve, s'atténue nettement (allongement de la période d'incubation et disparition de la périorchite) ; par contre la virulence se maintient sur le cerveau conservé 24 et 48 h. à la glacière.

Un seul cas de maladie inapparente a été observée chez le cobaye ; il s'agissait d'une femelle pleine, inoculée avec la souche

d'origine murine. Les petits inoculés ultérieurement avec la même souche ont par contre réagi violemment. La mère a résisté à une nouvelle inoculation.

Enfin le liquide céphalo-rachidien d'un malade au 5^e jour (température 39°3), inoculé au cobaye à la dose de 7 cm³, n'a donné aucune réaction.

(Laboratoire de Bactériologie de la III^e Région Maritime).

Fièvre boutonneuse dans le milieu maritime à Toulon,

PAR MARCANDIER, PLAZY et R. PIROT.

Découverte par CONOR et BRUCH (1) en Tunisie en 1911, puis trouvée à Marseille par OLMER (1925) (2) et, plus tard (1930), en Grèce par BLANC et CAMINOPETROS (3), la fièvre boutonneuse a été observée pour la première fois à Toulon dans le milieu maritime par PLAZY et ses collaborateurs (4), en même temps que le typhus murin avec lequel elle a tout d'abord été confondue.

Depuis, les faits épidémiologiques, cliniques et expérimentaux, recueillis surtout au cours de ces deux dernières années, ont permis d'individualiser les deux maladies, tout en précisant les rapports qui subsistent entre elles.

Nous envisagerons successivement au cours de cette étude ces trois groupes de recherches.

1^o Épidémiologie.

C'est une enquête minutieuse, menée en 1930 (5), qui permit de recueillir les premiers documents précis : entre autres faits, elle révéla qu'à Toulon l'appellation « fièvre exanthématique » désignait en réalité deux infections, relevant chacune d'une étiologie différente.

L'une, exclusivement nautique, et vraisemblablement en rapport avec une maladie des rats de bord, était identifiée un peu plus tard (1931-1932) au typhus murin (6).

L'autre, beaucoup moins fréquente, terrestre, contractée manifestement au contact de chiens parasités par *Rhipicephalus sanguineus*, était, au point de vue étiologique, tout à fait semblable à la fièvre exanthématique des auteurs marseillais, c'est-à-dire à la fièvre boutonneuse.

Fréquence. — La fièvre boutonneuse est rare dans notre milieu maritime. En 5 ans, de 1927 à 1932 inclus, on ne relève que 10 cas (soit 2 par an), alors que, pour la même période, plus de 130 cas de typhus murin ont été signalés.

Répartition des cas. — Jusqu'ici, tous les cas observés concernent des individus vivant à terre : retraits, personnel des bataillons de côte, des postes de T. S. F., des centres d'aviation, etc... Comme l'avait déjà remarqué FRAUDET à Tunis en 1911 (7), la localisation rurale, extra-urbaine, des cas est très nette. Tous nos malades habitaient *extra-muros*, dans la banlieue toulonnaise.

Cette répartition des cas de boutonneuse contraste à Toulon avec celle du typhus murin, observé — jusqu'à présent — exclusivement parmi les équipages embarqués, et à bord des navires où l'on peut affirmer qu'il n'existe ni chiens ni Rhipicéphales.

Influence saisonnière. — Tous nos cas, comme les cas tunisiens ou marseillais, ont été signalés en été (juillet-août). La fièvre boutonneuse est une maladie estivale, alors que le typhus murin, qui s'attarde jusqu'aux derniers mois de l'année (sur le *Paris*, 12 cas en novembre, 2 cas en décembre 1932), apparaît, dans le milieu des navires, comme une affection estivo-automnale.

Mode de transmission. — Tous nos malades possédaient des chiens infestés (de juin à septembre particulièrement) par *Rhipicephalus sanguineus*, agent vecteur de l'infection [DURAND et CONSEIL (8), DURAND (9), BRUMPT (10), Joyeux et PIERI (11)].

Dans les petites collectivités familiales que nous avons observées le seul individu frappé a toujours été celui qui s'occupait particulièrement du chien : LE SA... a désinsectisé à plusieurs reprises le chien qu'il possédait ; DE LOR... l'a tondue et baigné. L'exemple suivant est particulièrement démonstratif : le second-maitre BR..., chargé d'un poste photo-électrique des environs de Toulon, vit dans une maisonnette avec sa famille, au total 8 personnes. Lui seul est atteint, mais il a enlevé à plusieurs reprises les tiques de son chien et l'a lavé au crésyl. Dans ce milieu surpeuplé, le cas est resté isolé.

Ces faits montrent que le Rhipicéphale ne recherche pas l'homme, qui ne constitue qu'un hôte accidentel, un pis-aller. Il ne passe sur lui, semble-t-il, que dans des circonstances critiques, désinsectisation, baignade, où l'instinct de conservation est en jeu. Il se peut aussi que l'odeur du chien, transmise des vêtements à la peau humaine, attire le parasite et expose davantage aux piqures.

2° Remarques cliniques.

L'incubation, dans les deux cas où elle a pu être nettement établie, a été de 7 jours (obs. AND...). et de 4 jours (obs. BID...).

Le début est généralement brusque; le malade entre directement dans la maladie par de la céphalée, des courbatures généralisées, de la fièvre. Dans trois cas (Obs. AND..., DAN..., BID...) il fut progressif : fatigue générale le premier jour, puis, le lendemain, courbatures, arthralgies, céphalée, fièvre.

L'exanthème apparaît 2 à 3 jours après le début de la maladie, exanthème maculo-papuleux, procédant par poussées successives, et n'épargnant pas les membres, les mains, les pieds, les espaces interdigitaux. Dans trois cas, la face fut respectée. Chez PEY..., LE S..., BID..., il prit un caractère nettement pétéchiol. La durée de l'exanthème, variable, allait de 8 jours (obs. BR...), à 1 mois 1/2 (obs. AND...). Les exanthèmes pétéchiolux furent les plus longs à disparaître.

En général, la fièvre disparaît quelques jours avant que l'éruption ne s'efface.

En même temps que l'exanthème, nos malades présentèrent un *exanthème bucco-pharyngé* (la gorge était rouge vif avec parfois piqueté hémorragique), de la congestion conjonctivale avec (obs. AND... et BR...) de la photophobie.

Le *faciès* était vultueux, même chez les malades dont le visage avait été respecté par l'éruption.

La *tache noire de Boinet et Pieri* ne fut pas constante; elle manquait chez 4 de nos malades : par contre, chez ceux qui en étaient porteurs, elle fut trouvée à l'extrême début de l'affection.

Dès le début également, les malades avaient la *langue subarrale* humide le plus souvent, quelquefois sèche, et se plaignaient de constipation.

Le *foie*, normal généralement comme forme et volume, réagit chez trois malades : congestion minime, avec palpation légèrement douloureuse. La rate est, le plus souvent, un peu augmentée de volume (de 3 à 5 cm.).

Tous nos malades présentèrent de l'*hypotension* ($Mx = 10$ à 12 , $Mn = 5$ à 8), de la tachycardie et de l'assourdissement des bruits du cœur.

Les malades PEY..., EST..., AND..., DUP..., firent une petite *réaction pulmonaire*, bronchite diffuse chez les deux premiers, congestion des bases chez les deux autres.

PEY... et EST..., eurent des *transpirations profuses* et précoces qui, chez le premier, firent soupçonner une fièvre ondulante, alors que l'éruption était à peine ébauchée.

Les troubles nerveux furent nombreux et variés.

Tous nos malades présentèrent une insomnie tenace; tous étaient abattus, sans typhus cependant, soit passagèrement, soit d'une façon permanente. Deux cependant, AND... et LE S..., présentèrent des phases alternées d'abattement et d'excitation, qui, chez LE S... prirent un caractère démentiel (idées d'indignité); tous deux d'ailleurs avaient un passé éthylique. Un autre, PEY..., était particulièrement euphorique, et d'une verbosité intarissable.

D'une façon générale, cet abattement du début était suivi d'une asthénie qui se prolongea longtemps après l'apyrexie.

Tous nos malades accusèrent des algies diverses : céphalées à type sus-orbitaire, courbatures généralisées, myalgies, arthralgies (sans modification appréciable de l'article).

Ces arthralgies furent précoces et fugaces, précoces et durables (jusqu'à la fin de la fièvre), ou enfin tardives (apparaissant après la chute thermique; obs. DUP...), et durant une huitaine de jours.

La fièvre monta en général d'une façon progressive, atteignit son acmé du 3^e au 6^e jour, et descendit en lysis. La durée de la période fébrile oscilla entre 8 et 15 jours. Au 2^e ou au 3^e jour de l'apyrexie, la courbe fébrile a souvent présenté un petit crochet éphémère, ne dépassant pas 38°.

Le liquide céphalo-rachidien ne présenta qu'une faible réaction, inconstante d'ailleurs. Dans 3 cas on constata de 4 à 6 éléments blancs au millimètre cube, sans modifications chimiques. Pourtant le liquide céphalo-rachidien est virulent (voir plus loin : inoculations diverses).

Le sang ne présenta que peu d'altérations : les globules rouges n'étaient pas modifiés; la formule blanche présenta chez les deux malades où elle fut examinée (obs. DUP... et BID.) une tendance à la mononucléose (48 et 50 o/o) à la convalescence.

Urines : aucune modification appréciable.

Complications. — Une seule complication fut enregistrée : c'est, chez le malade BID..., l'apparition au 17^e jour de la maladie, et après la chute thermique, d'une phlébite de tout le membre inférieur gauche. Débutant par une douleur vive et spontanée au niveau de la région inguinale, et une reprise thermique, le tableau clinique se compléta dès le lendemain par l'induration douloureuse de la veine fémorale, et un œdème dur généralisé à la totalité du membre, œdème tenace, volumineux. Le malade resta immobilisé pendant près de 2 mois 1/2, et quand il partit en convalescence, il présentait encore un œdème assez sensible.

Il est intéressant de noter que l'apparition de l'œdème coïncida avec une recrudescence, au niveau du membre malade, de l'érup-

tion qui était en voie de disparition, recrudescence vraisemblablement provoquée par des troubles vaso-moteurs.

Réactions de Weil-Felix. — La réaction de Weil-Felix a été trouvée positive chez 6 malades sur 10; la proportion eut sans doute été plus forte si nous avions eu pour nos deux premiers malades (obs. PEY... et EST...) les souches agglutinables que nous nous procurâmes par la suite (OX₁₉, OX₂, OXK de l'Institut Lister), et si, chez deux autres (obs. de LOR... et RIES...), nous avions pu faire, à la convalescence, un plus grand nombre d'examen.

Dans trois cas il fut trouvé positif à la période fébrile :

Obs. EST..., Weil-Felix + à 1/80° au 13^e jour de maladie, température = 37°2. Taux maximum = 1/280° au 13^e jour d'apyrexie.

Obs. AND..., Weil-Felix + à 1/400° au 6^e jour, température = 39°3 (ce fut le taux maximum).

Obs. DAN..., Weil-Felix à 1/50° le 11^e jour, température = 37°4; taux maximum = 1/800° au 4^e jour d'apyrexie.

Dans les autres cas, le Weil-Felix fut positif au 1^{er} jour de l'apyrexie (obs. 8), ou plus tard :

Obs. BID..., Weil-Felix + au 1^{er} jour de l'apyrexie, au 1/300°. Taux maximum = 1/2.500° au 35^e jour et devient négatif au 85^e jour.

Obs. BR..., Weil-Felix + au 1/100° au 5^e jour d'apyrexie; le taux maximum n'a pu être recherché par la suite.

Obs. DUP..., Weil-Felix + au 1/50° au 15^e jour de l'apyrexie; n'a plus été suivi.

3° Recherches expérimentales.

1° *Inoculation à l'homme.* — 15 Rhipicéphales (*Rhipicephalus sanguineus*), récoltés les 8 et 10 juillet 1932 sur le chien appartenant au malade DUP..., sont passés par l'alcool, le sublimé, etc... puis finalement broyés dans 6 cm³ d'eau physiologique.

Le 12 juillet 1932, 2 cm³ de l'émulsion (correspondant à 8 Rhipicéphales) sont inoculés, dans un but thérapeutique, au paralytique général X..., 37 ans. Le 17 juillet, céphalée légère, fièvre peu élevée; le 18, apparition sur tout le corps d'une éruption maculopapuleuse typique. Le Weil-Felix, négatif avant l'inoculation, devient positif à 1/100° le 27 juillet. Il n'a pu être refait par la suite. La température atteint 38° le 18 et revient à la normale en lysis le 21.

2° *Inoculations aux animaux.* — La rareté des cas de bouton-neuse dans le milieu maritime ne nous a pas permis de pousser les recherches expérimentales aussi loin que celles du typhus murin. Cependant un certain nombre d'inoculations ont pu être effectuées, en particulier en 1932, grâce à la présence, dans le service de l'un de nous, de 2 cas, parmi d'autres, d'origine terrestre et canine indiscutable, et dont la symptomatologie était remarquablement nette.

Notre but était de rechercher :

1° La sensibilité du rat blanc, puis du cobaye, au virus bouton-neux, provenant soit des malades, soit des singes ou des tiques infectés.

2° L'immunité croisée entre le virus bouton-neux et celui des typhus murin et africain (typhus historique).

a) RATS BLANCS. — Connaissant la sensibilité de ces animaux (CH. NICOLLE, LAIGRET, MARCANDIER et PIROT (12)), il était naturel de songer à les utiliser. Nous n'avons d'ailleurs fait que reprendre, mais en augmentant les doses de matériel virulent, les expériences de DURAND et LAIGRET (13) qui, inoculant $3/4$ de cm^3 de sang de malades, avaient obtenu une maladie inapparente, mais transmissible à l'homme.

1° Rat 11 : reçoit dans le péritoine 4 cm^3 de sang du malade DUP..., au 5^e jour de maladie (température = 38°5) : après 4 jours d'incubation, réaction très vive et prononcée (9 jours).

2° Rat 18 : reçoit dans les mêmes conditions 4 cm^3 de sang du malade DE LOR..., au 5^e jour de maladie (température = 39°). Après 6 jours d'incubation, réaction nette mais plus courte.

3° Rat 12 : reçoit dans le péritoine 5 cm^3 de sang du *Macacus rhesus* 29, inoculé avec le sang du malade DUP..., et en pleine réaction fébrile (12^e jour depuis l'inoculation, température = 40°3). Après 5 jours d'incubation, réaction fébrile nette durant 4 jours. A la défervescence, le cerveau est passé aux rats 13 et 14, qui réagissent faiblement (13) ou très faiblement (14).

4° Rat 16 : inoculé dans le péritoine avec 2 cm^3 d'une émulsion de 14 Rhipicéphales (chien du malade DUP...), broyés dans 10 cm^3 d'eau physiologique. Après 3 jours d'incubation, réaction courte, mais nette.

Ces expériences montrent que le rat blanc, inoculé dans le péritoine avec une forte dose (4 à 5 cm^3) de sang de malade ou de singe infecté (en partant de l'homme malade), fait une affection apparente, caractérisée par une réaction fébrile de durée et d'intensité variables. Les inoculations ultérieures ne paraissent pas, par passages, exalter la virulence.

b) COBAYES. — 1° *Inoculations à partir d'animaux infectés par le sang des malades.* — Cobayes 169 et 170 : reçoivent dans le péritoine chacun 3/10^e de cerveau du rat 12 (voir ci-dessus), infecté par le sang du singe 29, lui-même atteint de boutonneuse (inoculation de sang du malade DUP...).

Sang du malade DUP..., singe 29, rat 12, cobayes 169 et 170.

Après 4 jours d'incubation, maladie fébrile des plus nettes (40°6. 41°1) avec périorchite volumineuse.

Passages. — Le premier passage réalisé par inoculation de 3/10^e et 4/10^e du cerveau de cobaye 169, respectivement aux cobayes 177 et 178, déclanche, après une incubation un peu plus longue (6 jours), une réaction des plus violentes, avec périorchite double et température élevée (41°5 pour le 177).

Une réaction aussi vive laissait espérer que les passages ultérieurs s'effectueraient assez facilement, mais dès le 2^e passage la température n'atteint plus que 40°2 et la périorchite est unilatérale, discrète.

Au 3^e passage, il n'y a plus de périorchite apparente, et la réaction fébrile est à peine indiquée.

Au 4^e passage, l'adjonction au cerveau d'un broyat du testicule et de ses enveloppes réveille l'activité de la souche ; après 3 jours d'incubation, périorchite bilatérale et fièvre élevée (maximum 41°) ; mais au passage suivant, qui a lieu aux mêmes doses et par le même procédé, la périorchite disparaît et la virulence continue à décroître.

Un passage (9^e) par spermophile, (dont BLANC et CAMINOPETROS ont montré la sensibilité au virus de la boutonneuse (3)), la ranime un instant, mais le cobaye suivant ne réagit que très faiblement, et, au delà du 10^e passage, il n'y a plus de réaction apparente.

2° *Inoculations de tiques infectées naturellement.* — Cobayes 172, 173, 174 : ces cobayes reçoivent dans le péritoine respectivement 1, 2 et 4 cm³ d'une émulsion de 14 Rhipicéphales (chien du malade DUP...), broyés dans 10 cm³ d'eau physiologique. Après 3 jours d'incubation, chez les trois animaux, début d'une réaction fébrile très nette (maximum 40°8), avec périorchite volumineuse. Durée de la fièvre : 3 à 4 jours. Chez les cobayes 172 et 173 (le 174 a été sacrifié au 9^e jour pour passage), nouvelle poussée fébrile, moins vive, après une rémission de 4 à 5 jours (récurrence).

Les passages ultérieurs par cobayes ont donné à peu près les mêmes résultats que pour la souche d'origine humaine. Au premier passage, la période d'incubation s'est allongée, et la réaction fébrile a été plus courte. Au delà du 4^e passage, la périorchite a disparu

et la réaction fébrile est devenue douteuse. Il n'a pas été possible d'aller plus loin que le 7^e passage.

Des résultats analogues ont encore été obtenus par inoculation de tiques recueillies sur un chien appartenant à un malade traité à l'hôpital civil, mais, dans ce cas, la souche a été arrêtée dès le 3^e passage, faute de réaction suffisamment nette.

Ajoutons que, dans un cas, l'inoculation de doses trop élevées d'un broyat de tiques infectées (2 à 4 cm³ d'une émulsion de 32 Rhipicéphales du chien du malade DUP..., dans 6 cm³ d'eau physiologique), a amené la mort des animaux (cobayes) au 4^e jour, par phénomènes toxiques.

Les résultats de ces expériences, (communiqués au Congrès d'Hygiène méditerranéenne à Marseille en septembre 1932), concordent avec ceux obtenus en Grèce par CAMINOPETROS et CONTOS (14 et 15) en partant du sang des malades ou des tiques infectées. Ils tendent, jusqu'à un certain point, à rapprocher les virus de la boutonneuse et du typhus murin. Cependant le comportement des deux virus dans l'organisme du cobaye n'est pas exactement le même dans les conditions où nous avons opéré :

Tout d'abord l'affaiblissement progressif du virus boutonneux au cours des passages successifs contraste avec la stabilité des souches du virus murin toulonnais qui, au 31^e passage, ne manifeste aucune atténuation. La courbe fébrile des cobayes inoculés avec le virus boutonneux présente des clochers aigus, de brèves rémissions et surtout des ébauches de récurrence, qu'on ne rencontre pas dans l'infection expérimentale par le typhus murin. Les courbes des cobayes 172, 173 (courbe 4), inoculés en partant des tiques naturellement infectées, et 177 (premier passage de la souche boutonneuse d'origine humaine (courbe 5), sont particulièrement démonstratives.

Cette tendance à la récurrence a été signalée récemment par P. DURAND chez des sujets atteints de fièvre boutonneuse provoquée.

3^o *Inoculations diverses.* — Un essai d'inoculation par la *voie intracérébrale*, en partant du sang du malade DE LOR... (5^e jour, température = 39°) est resté négatif.

L'inoculation à un cobaye 204 de 6 cm³ de *liquide céphalo-rachidien* du malade BIV... (5^e jour de maladie, température = 39°) a donné, après 10 jours d'incubation une réaction fébrile de 6 jours, très vive (température = 41°), mais sans périorchite. Le passage au cobaye 213 a échoué ou n'a donné qu'une réaction thermique insignifiante (malgré une dose de 10/10^e de cerveau par voie intrapéritonéale). Rappelons que BLANC et CAMINOPETROS ont démontré la

virulence du liquide céphalo-rachidien des malades par inoculation à l'homme.

4^o *Recherche de l'immunité croisée.* — L'atténuation progressive des souches de boutonneuse a gêné cette recherche. Néanmoins, en utilisant les premiers passages des souches, et après contrôle de leur activité sur des témoins, il a été possible d'obtenir les résultats suivants :

a) Le cobaye 91, infecté antérieurement de typhus murin (souche du laboratoire), réagit à l'inoculation de la souche boutonneuse humaine (premier passage), faite 46 jours après la chute thermique.

b) Inversement, le cobaye 170, infecté antérieurement avec la souche boutonneuse humaine (à son maximum d'activité), est éprouvé 18 jours après la chute de la température avec une souche de typhus murin du laboratoire : réaction nette.

Trois autres cobayes, infectés par les souches boutonneuses (premier passage) issues des Rhipicéphales, et réinoculés respectivement 48, 66 et 43 jours après la chute thermique avec nos souches de typhus murin, ont réagi comme les témoins.

Les résultats de ces épreuves d'immunité croisée chez le cobaye confirment ceux obtenus récemment en Grèce par CAMINOPETROS et CONTOS (15) ; ils montrent, une fois de plus, que les deux virus du typhus murin et de la boutonneuse n'immunisent pas l'un contre l'autre.

Cette absence d'immunité n'est peut-être pas absolue : on a remarqué qu'en faisant agir, sur des cobayes guéris du typhus murin (45 jours après la chute thermique), une souche boutonneuse atténuée, capable cependant de donner une réaction fébrile, mais sans périorchite évidente, chez les témoins, les animaux ne réagissaient plus.

D'autre part, on a aussi remarqué que chez les cobayes guéris de boutonneuse et réinoculés avec une souche de typhus murin entre 34 et 46 jours après la chute thermique, la réaction souvent était loin d'être aussi vive que chez les témoins.

Peut-être existe-t-il, dans les deux sens, un certain degré d'immunité relative (immunité de groupe), entre les deux virus ?

c) SINGES. — Ces animaux n'ont servi qu'à la recherche de l'immunité croisée. Dès 1930, quelques essais avaient été faits en éprouvant, par une souche de typhus africain (typhus historique), des singes infectés autrefois de boutonneuse par voie sous-cutanée (sang de malades, tiques) et guéris.

Les animaux avaient réagi violemment, mais l'atteinte antérieure

de boutonneuse avait été si fugace (comme celle obtenue par CONOR en 1910, sur le singe, par la même voie), que les résultats n'étaient pas à l'abri de toute critique.

Nous avons procédé à de nouvelles expériences :

1° Singe 6 (*Cercocebus fuliginosus*, Mangabey), infecté de typhus murin le 4 août 1930; résiste à une inoculation d'épreuve faite le 20 novembre 1930 avec la souche tunisienne de virus africain (typhus historique). Le 3 août 1931 (8 mois 1/2 après cette dernière inoculation), le même singe reçoit dans le péritoine 12 cm³ de sang du malade DAN..., atteint de fièvre boutonneuse (5^e jour, température = 38°7) : après une incubation de 6 jours, réaction fébrile violente (température atteignant 41°), et prolongée.

2° Callitriche 13. Inoculé le 20 novembre 1930 avec une souche tunisienne de typhus africain; maladie expérimentale typique. Epruvé le 2 mai 1931 par inoculation intrapéritonéale de 10 cm³ de sang virulent (vérifié sur témoin) d'un malade atteint de typhus africain : pas de réaction. Le 3 août 1932, le même singe reçoit dans le péritoine 15 cm³ de sang du malade DAN..., atteint de boutonneuse (5^e jour, température = 38°7) : après une période d'incubation de 6 jours, réaction fébrile violente et prolongée.

3° *Macacus rhesus* 29. Infecté antérieurement (21 mai 1932) de typhus murin par inoculation d'une souche du laboratoire, reçoit dans le péritoine le 4 juillet 1932, (36 jours après la défervescence), 10 cm³ de sang du malade DUP... (5^e jour, température = 38°5). Après 7 jours d'incubation, maladie fébrile violente et prolongée (16 jours), avec ébauche de récurrence.

Ces épreuves d'immunité croisée montrent qu'une première atteinte de typhus murin (singes 6 et 29), ou de typhus exanthématique historique (singe 13), ne vaccine point contre la fièvre boutonneuse. Elles confirment celles faites par BURNET, DURAND et OLMER avec le virus boutonneux marseillais (16), mais ces auteurs ont fait porter leurs recherches d'immunité croisée dans les deux sens. Contrairement à ce qui est constaté pour les cobayes, une atteinte antérieure de typhus murin n'entraîne pas la moindre immunité relative : témoins et sujets réagissent aussi violemment.

Au cours de ces recherches, quelques remarques ont été faites : La courbe fébrile de certains singes inoculés avec la boutonneuse (singe 29) a montré une tendance à la récurrence (déjà signalée chez le cobaye).

Certains singes africains (*Cynocéphales* de Guinée et de Djibouti) paraissent réfractaires à la boutonneuse, peut-être à la suite de piqures, dans les conditions naturelles, par des *Rhipicéphales* infectés. Par contre, un singe d'Asie (n° 29), *Macacus rhesus*, arrivé depuis peu de Colombo, s'est montré très sensible.

CONCLUSIONS

1° La fièvre boutonneuse est maintenant nettement identifiée dans le milieu maritime toulonnais,

2° Si un certain nombre de constatations cliniques, sérologiques et expérimentales (sensibilité du rat blanc, réaction fébrile scrotale du cobaye, en particulier) la rapprochent du typhus murin, par contre un mode de transmission différent et surtout les épreuves d'immunité croisée contribuent à lui maintenir une individualité propre.

Ainsi, se trouve justifiée la décision du Congrès International d'Hygiène de la Méditerranée (septembre 1932) de conserver l'appellation de fièvre boutonneuse et de classer cette infection dans le groupe des fièvres exanthématiques, qui comprend le typhus historique et les typhus murins.

Travail de la Clinique médicale et du Laboratoire de Bactériologie de l'Ecole d'Application de la Marine.

BIBLIOGRAPHIE

1. CONOR et BRUCH. — Une fièvre éruptive observée en Tunisie. *Bull. Soc. Path. exotique*, t. III, n° 20, 1910, p. 492.
2. D. OLMER. — Sur une infection épidémique avec exanthème de nature indéterminée. *Marseille méd.*, 5 août 1925, p. 1291 et *Bull. Acad. Médecine*, t. XCVIII, n° 29, p. 59.
3. BLANC et CAMINOPETROS. — Etudes épidémiologiques et expérimentale sur la fièvre boutonneuse faites à l'Institut Pasteur d'Athènes. *Arch. de l'Institut Pasteur de Tunis*, t. XX, n° 4, 1932.
4. PLAZY, MARÇON, CARBONI. — Typhus endémique bénin (Maladie de BRILL). *Bull. Acad. Médecine*, 15 novembre 1927.
5. MARCANDIER et BIDEAU. — Note sur l'épidémiologie de la fièvre exanthématique à bord des navires de guerre. *Revue d'hygiène et de médecine préventive*, t. LII, n° 5, mai 1930, pp. 353-364.
6. MARCANDIER et PIROT. — Présence d'un virus voisin de celui du typhus exanthématique chez les rats des navires de guerre à Toulon. *C. R. Acad. des Sciences*, 18 janvier 1932.
7. FRAUDET. — La fièvre boutonneuse de Tunisie. *Thèse de Bordeaux*, 1911.
8. DURAND et CONSEIL. — Transmission expérimentale de la fièvre boutonneuse par *Rhipicephalus sanguineus*. *C. R. Acad. Sciences*, t. CXC, p. 1244. Séance du 26 mai 1930.
9. DURAND. — Le chien réservoir du virus de la fièvre boutonneuse. *C. R. Acad. des Sciences*, t. CXCV, mars 1932, p. 918.
10. BRUMPT. — Transmission de la fièvre exanthématique de Marseille par la tique méridionale du chien, *Rhipicephalus sanguineus*. *C. R. Acad. sciences*. Séance du 10 novembre 1931.
11. JOYEUX et PIERI. — Le lapin peut constituer un réservoir de virus pour la fièvre boutonneuse (exanthématique). *C. R. Acad. des Sciences*, t. CXCV, 27 juin 1932, p. 2342.

12. CH. NICOLLE, LAIGRET, MARCANDIER et PIROT. — Le rat, réactif des typhus endémiques bénins. Longue observation de leurs virus chez le rat. *C. R. Acad. des Sciences*, t. CXCIV, p. 1704. Séance du 17 mai 1932.
 13. DURAND et J. LAIGRET. — Réceptivité du rat blanc et de la gerbille au virus de la fièvre boutonneuse. *Bull. Soc. Path. exotique*, t. XXX, n° 2, février 1932, p. 106.
 14. CAMINOPETROS. — La réaction scrotale du cobaye provoquée par inoculation des tiques (*Rhipicephalus sanguineus*) infectées avec le virus de la fièvre boutonneuse. *C. R. Soc. de Biologie*, t. CX, n° 20, 1932.
 15. CAMINOPETROS et CONTOS. — Transmission de la fièvre boutonneuse au cobaye. *C. R. Acad. des sciences*, t. CXCIV, 1932.
 16. BURNET, DURAND et OLMER. — La fièvre exanthématique de Marseille est absolument distincte du typhus exanthématique. *C. R. Acad. des Sciences*, t. CXXXVII, 1928, p. 1170.
-

M. BRUMPT. — L'heure est trop avancée pour que je vous fasse les trois communications que je voulais vous faire. J'ai le dossier entre les mains d'un travail sur l'*historique des fièvres exanthématiques*, et une courte note sur le *typhus murin*.

Un cobaye a été inoculé avec le cerveau de deux surmulots, il a eu une réaction typique et 43 jours après, inoculé avec le typhus exanthématique, souche WEIGL, il n'a pas réagi alors que le témoin dont vous voyez également le tracé a une courbe magnifique. C'est un fait que je tenais à vous signaler (*Présentation des courbes*).

Autre chose : au mois de juillet dernier, j'ai transmis aux cobayes la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses au moyen de nymphes de *Dermacentor reticulatus*, une tique européenne qui s'était gorgée de sang quelques jours plus tôt. C'était une simple conservation de virus.

Aujourd'hui je vous montre les courbes que j'obtiens d'une façon constante. J'ai des cobayes que je fais piquer avec des tiques adultes provenant de ces nymphes 8 jours après leur infection ; elles se comportent absolument comme les tiques des Montagnes Rocheuses. Vous avez ici des courbes qui vous montrent l'infection par les tiques.

Voici la courbe d'un cobaye qui a très bien réagi. Un autre infecté par les tiques est mort. La réaction scrotale est marquée en noir.

Voici aussi les courbes de deux cobayes qui ont été infectés après avoir été inoculés avec les déjections des tiques et les maladies ont été mortelles. Chose curieuse, jusqu'à présent personne n'avait essayé d'employer les déjections des tiques dans les transmissions.

On connaissait cependant depuis longtemps le rôle des déjections des puces et des poux dans le typhus exanthématique.

M. LEVADITI fait une communication, accompagnée de projections, sur la lymphogranulomatose inguinale ou maladie de NICOLAS FABRE.

Les ulcères phagédéniques et leur traitement par la vaccination locale spécifique,

Par L. NORMET et G. HASLÉ.

Dans une précédente communication à la Société médico-chirurgicale d'Indochine, nous avons indiqué les excellents résultats obtenus dans deux cas d'ulcères phagédéniques en les traitant par des applications locales de lipo-vaccin antiphagédénique.

Depuis nous avons traité à l'hôpital de Hué plus de 200 malades par des pansements locaux vaccinaux et, dans l'ensemble, avec succès.

L'ulcère phagédénique est en effet très fréquent en Annam. Il se rencontre surtout parmi les classes pauvres, chez le nha-que travaillant pieds nus dans des rizières, chez le pêcheur vivant toujours au contact de l'eau et de la boue, qui facilitent l'excoriation des téguments et leur ensemencement par des germes pathogènes. Aussi la plupart des ulcères débute-t-ils aux membres inférieurs et surtout aux pieds et aux jambes.

Chez chacun de nos malades nous avons cherché à déterminer par des prélèvements suivis d'examen direct ou de culture, l'étiologie de l'ulcère. Éliminant d'emblée les ulcères syphilitiques ou pianiques relevant d'un traitement général, nous avons pu classer les plaies annamites selon leur flore microbienne en :

- 1° Ulcères phagédéniques vrais, dus à l'association fuso-spirillaire ;
- 2° Ulcères à staphylocoques ;
- 3° Ulcères à streptocoques ;
- 4° Ulcères à pyocyaniques ;
- 5° Ulcères mixtes contenant à la fois du fuso-spirille et un ou plusieurs autres microbes pyogènes ;



Fig. 1. — Ulcère phagédénique à fuso-spirilles de la jambe.
 a) Entrée. 1^{er} septembre 1930
 b) Guérison. 15 octobre 1930

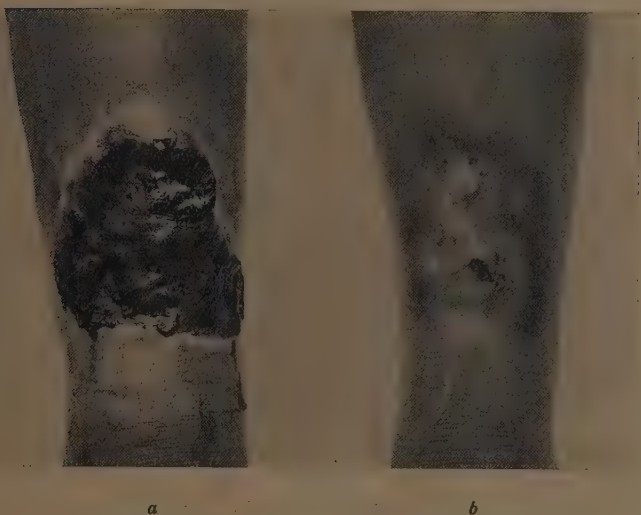


Fig. 2. — Ulcère phagédénique à fuso-spirilles du cou-de-pied.
 a) Entrée. 20 octobre 1930
 b) Guérison. 22 décembre 1930

6° Enfin, dans quelques ulcères nous avons trouvé, seul, ou associé avec d'autres germes, du *protéus*.

Les ulcères à microbes pyogènes, beaucoup moins importants que ceux à fuso-spirilles, méritent cependant qu'on s'y arrête.

L'ulcère à staphylocoque succède souvent à une petite plaie infectée, mais parfois débute spontanément. En ce cas il se forme une vésicule contenant un pus jaune crémeux qui s'ouvrira mettant à nu le derme. La plaie mal ou pas soignée s'étend en surface, mais ne gagne pas en profondeur. Un pus jaune, peu épais, non adhérent, recouvre la surface de l'ulcère. Les bords souvent festonnés, sont plats, peu infiltrés.

L'extension est lente et se fait surtout en surface. L'examen direct et la culture montrent la présence de staphylocoques dorés ou blancs.

Traités par des pansements à base de bouillon vaccin anti-staphylococcique, ces ulcères, quoique assez rebelles, finissent par cicatriser. Il faut en moyenne et selon les dimensions de l'ulcère deux mois de traitement pour obtenir la cicatrisation.

L'ulcère à streptocoque se présente assez souvent sous une forme aiguë :

Une ulcération peu profonde, parfois assez étendue, de couleur rouge vif, recouverte d'une sérosité louche, aux bords congestionnés, œdématisés, souvent accompagnée d'érysipèle de la peau environnante qui se recouvre parfois de phlyctènes violacés et déterminant fréquemment des phénomènes généraux graves. Ces ulcères cèdent rapidement à un traitement par le filtrat streptococcique, en application et en injections locales intradermiques à la périphérie de l'ulcère. En 24 à 48 h., les phénomènes inflammatoires, rougeur, chaleur, œdèmes, phlyctènes, disparaissent. L'ulcère prend l'aspect d'une plaie saine et se cicatrise assez rapidement.

Le streptocoque peut encore se rencontrer dans des plaies d'allure chronique, mais il n'y joue la plupart du temps que le rôle d'un microbe d'infection secondaire.

Le pyocyanique, assez rarement rencontré à l'état pur dans les ulcères, vient souvent compliquer les plaies à agent pyogène ou les ulcères à fuso-spirilles.

L'ulcère pur à pyocyanique, se reconnaît facilement, en dehors du critère bactériologique, à la rapidité de son extension en surface, à la douleur très vive, à l'aspect vernissé de la plaie et à la couleur bleue de son pus.

Les phénomènes douloureux cèdent rapidement au traitement par le milieu vacciné antipyocyanique, mais la guérison de l'ulcère réclame des soins prolongés.

Quant au protéus nous l'avons rencontré deux ou trois fois dans les ulcères d'allure torpide où il ne semble jouer qu'un rôle secondaire.

Souvent tous ces microbes pyogènes s'associent ensemble ou au fuso-spirille pour donner toute une gamme de plaies infectées. Le traitement par un filtrat spécifique polyvalent parvient à avoir raison de ces ulcères.

L'ulcère phagédénique vrai, dû aux fuso-spirilles, est de beaucoup le plus fréquent. Nous en relevons 148 cas sur 195 malades, soit près de 75 o/o. Il évolue le plus souvent sous la forme aiguë, débutant au niveau d'une ulcération de la peau et s'étendant progressivement et rapidement en profondeur et en surface. Il se présente généralement, au moment où les malades viennent nous trouver, sous la forme d'une ulcération à l'emporte-pièce, ronde, limitée par un bourrelet épais et dur, au fond recouvert d'un enduit grisâtre, sanieux, adhérent, simulant une fausse membrane. Sous cette couche on trouve généralement un tissu friable, spongieux, saignant facilement où abondent les fuso-spirilles. Sa dimension, variable selon la durée d'évolution, peut aller d'une pièce de 1 franc à plus d'une paume de main. La profondeur peut atteindre plusieurs centimètres, les tendons peuvent être mis à nu, le tissu osseux envahi. L'ulcère phagédénique mixte se présente quelquefois comme l'ulcère vrai, mais le plus souvent les bords sont festonnés, échancrés, la surface envahie est plus grande, la profondeur moindre. Il a une allure plus torpide et résiste davantage au traitement. Les fuso-spirilles sont trouvés en moins grand nombre, et associés la plupart du temps soit à des staphylocoques soit à des streptocoques.

Le siège le plus fréquent de l'ulcère est le pied, souvent les orteils et le talon. Parfois il se localise à la jambe et très rarement dépasse le genou.

Très rebelle aux agents thérapeutiques ordinaires, l'ulcère à fuso-spirilles a donné lieu à l'essai de quantités de méthodes de traitement dont jusqu'à présent les plus efficaces paraissent être : l'iode sous forme d'enfumage iodé, le néosalvarsan en application locale ou en injection, la poudre de BOUFFARD à base de poudre de VINCENT, d'iodoforme et de sous-nitrate de bismuth, le lipo-vaccin antiphagédénique en injection intramusculaire. Cette dernière méthode a l'inconvénient de provoquer des réactions assez violentes. Appliquant les théories de BESREDKA sur la vaccination locale spécifique, nous avons pensé pouvoir traiter ces ulcères par des applications locales de lipo-vaccin antiphagédénique. Les résultats furent en tout point excellents, mais le nombre élevé de malades que nous avions à traiter nous a incités à préparer nous-

mêmes un vaccin spécifique. Possédant au laboratoire une souche de spirilles, isolée par Pons à Saïgon, souche douée d'un fort pouvoir protéolytique et nécrosant, utilisée d'ailleurs pour la fabrication du lipo-vaccin antiphagédénique, nous avons pu préparer un milieu vacciné avec corps microbiens selon la technique suivante. Les spirilles après culture de 24 h. en bouillon peptoné ordinaire, sont ensemencés dans des ballons de 5 litres contenant du bouillon de viande peptoné à pH 7,6. La culture se poursuit à l'étuve à 37° pendant 21 jours. Les spirilles poussent abondamment dans ce milieu et au 21^e jour, ils forment un dépôt grisâtre au fond du ballon. Après agitation, ce vaccin est réparti aseptiquement en flacons stérilisés de 50 ou 100 cm³, et tyndallisé à 80° sans filtration. Pour la conservation du milieu on ajoute une solution iodo-iodurée à 2 o/o d'iode métalloïdique à la dose de 1 cm³ pour 50 cm³ de bouillon. Le milieu vacciné se conserve très bien de cette façon tant que le flacon n'est pas débouché. Il a une odeur particulière, assez agréable, rappelant celle du nuoc-mam. Il est d'ailleurs riche en acides aminés.

Ce procédé nous permet de compléter l'immunisation due à l'antivirus par l'action vaccinante des corps microbiens tués. Nous utilisons ce vaccin avec la technique suivante :

Dès que le diagnostic microscopique d'ulcère à fuso-spirilles est posé, la toilette de la plaie est faite à l'eau physiologique. Puis avec un tampon de coton imbibé de vaccin, nous nettoyons complètement l'ulcère, en frottant énergiquement. Lorsque la plaie est bien décapée, un pansement à base de vaccin est appliqué, en imbibant largement la première compresse. Le pansement est laissé en place 24 h. et renouvelé le lendemain et les jours suivants. Le temps essentiel est le nettoyage de l'ulcère. Celui-ci doit être complètement détergé, de façon à ce que le contact entre le vaccin et la zone riche en fuso-spirilles soit intime. Ce temps est un peu douloureux, mais il est indispensable.

L'action du vaccin est très rapide. Dès les premiers pansements, en 48 h., l'ulcère se stabilise, le phagédénisme s'arrête, la suppuration diminue, la couche pseudo-membraneuse devient moins adhérente, plus molle et disparaît en 4 à 5 jours. A ce moment le fond de l'ulcère prend une teinte rouge, la zone tomenteuse, où nichaient les fuso-spirilles fait place à un tissu sain, de bon aloi. En même temps le bourrelet périphérique perd son caractère inflammatoire, s'affaisse, le fond de l'ulcère se comble rapidement si bien qu'en quelques jours, grâce à ce double processus, la plaie devient superficielle.

La flore bactérienne suit la même évolution, raréfaction, puis disparition totale des fuso-spirilles souvent en moins de 10 jours.

L'ulcère devient une plaie aseptique en surface, et commence à se cicatriser.

La rapidité de la cicatrisation dépend des dimensions de l'ulcère et de l'état des téguments avoisinants. Elle est en général assez rapide, mais demande au moins plusieurs semaines. Dès que le bourrelet périphérique s'est affaissé, le tissu cicatriciel apparaît. Ce tissu se caractérise par sa finesse, sa souplesse, sa teinte rose pâle, et, lorsque l'ulcération est définitivement cicatrisée, il est parfois difficile de distinguer le tissu cicatriciel des téguments voisins. Le vaccin antiphagédénique, outre ses propriétés immunisantes, semble donc posséder une action trophique sur les tissus, action due sans doute à sa richesse en acides aminés.

Sur 148 malades traités pour ulcères phagédéniques, 65 se sont évadés avant guérison complète, dès que leurs plaies furent améliorées. Il reste donc 83 malades qui ont subi le traitement complet, et sur lesquels nous ferons porter notre statistique. Le tableau suivant le résume :

Guérison		Disparition des fuso-spirilles	
15 jours.	2	Moins de 10 jours.	27
3 semaines.	5	15 jours.	25
1 mois.	30	20 jours.	14
2 mois.	22	1 mois.	9
3 mois.	16	Plus de 1 mois.	8
Plus de 3 mois.	8		

Chez environ 65 o/o de nos malades, les fuso-spirilles ont disparu en moins de 15 jours et 70 o/o guérissent dans un maximum de 2 mois de traitement. Seuls, 8 ulcères se montrèrent assez rebelles, mais ils finirent par guérir après 3 à 6 mois de traitement.

Sur nos 65 malades évadés, mais améliorés, nous avons pu noter la disparition des fuso-spirilles, disparition qui correspond à une amélioration nette de l'ulcère.

Disparition des fuso-spirilles

Moins de 10 jours.	22
15 jours.	26
20 jours.	8
1 mois.	8
Plus de 1 mois.	1

Ces résultats sont comparables à ceux que nous venons d'exposer puisque 73 o/o des ulcères se sont stérilisés en moins de 15 jours.

La statistique des guérisons aurait sans doute évolué dans le même sens, si ces malades avaient fait preuve d'un peu plus de patience.

En résumé, nous sommes en droit de considérer que la vaccinothérapie donne un pourcentage de 70 o/o de guérison rapide.

Les règles essentielles du traitement sont à notre avis :

- 1° Diagnostic de la flore microbienne ;
- 2° Emploi du milieu vacciné *larga manu*, après nettoyage complet de la plaie ;
- 3° Contrôle fréquent de la flore microbienne.

Nous joignons à ce travail deux photographies d'ulcères qui mettent en évidence les excellents résultats dus à la vaccinothérapie et feront comprendre, mieux que toute description, l'intérêt de cette méthode.

Laboratoire de Bactériologie de Hué.